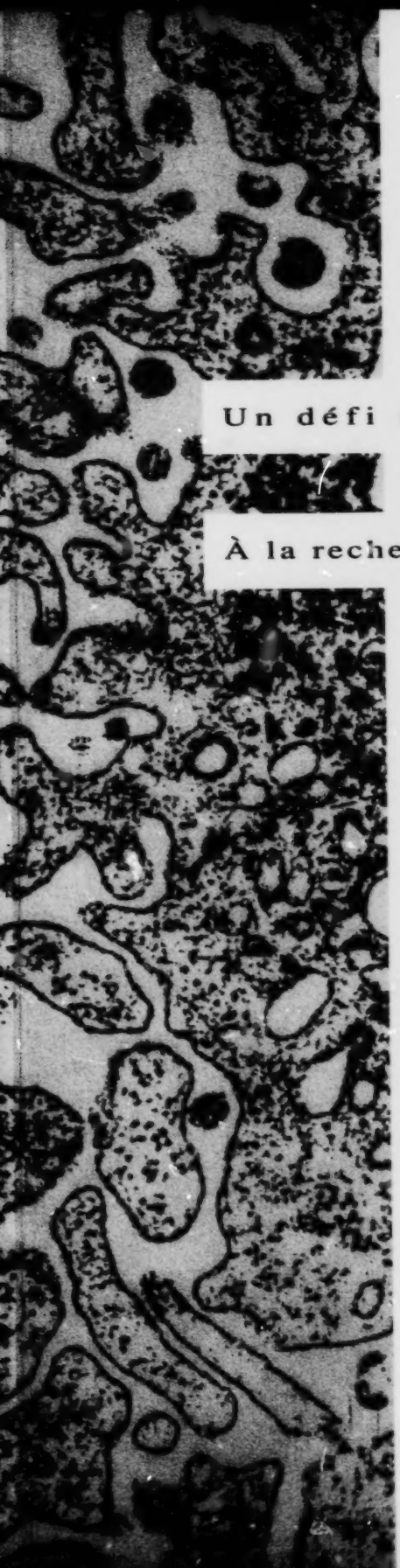


Un défi sans précédent

À la recherche de solutions

SIDA

Conseil de recherches médicales du Canada
Medical Research Council of Canada

91-03499/

Conception: Turquoise Design
Études graphiques: Martin Lipman
Photos microscopiques: Centre fédéral sur le SIDA,
Santé et Bien-être social Canada

Conseil de recherches médicales du Canada
20e étage, Édifice Jeanne Mance
Pré-Tunney
Ottawa (Ontario) Canada
K1A OW9

This publication is also available in English.

LES MATIÈRES

SIDA : À LA RECHERCHE DE SOLUTIONS

4 **PRÉFACE.** Dr Pierre Bois, Président, Conseil de recherches médicales du Canada.

6 **INTRODUCTION.** David Spurgeon.

10 **LE PSEUDO-GÈNE.** Le Dr Tak Mak de Toronto essaie de résoudre les énigmes posées par le SIDA en étudiant le gène du virus.

14 **LE VIH EST-IL LA SEULE CAUSE DU SIDA?** Les découvertes du Dr Jolicoeur semblent en indiquer d'autres.

18 **RISQUES POUR LES HÉMOPHILES.** Comment, grâce aux docteurs Phil Gold et Chris Tsoukas, le Canada est devenu un centre d'études du SIDA et de l'hémophilie et comment les risques de transmission du VIH par les produits sanguins ont été réduits.

24 **À LA RECHERCHE DE MEILLEURS MOYENS.** Le Dr Nigel Phillips de Montréal se sert de liposomes chargés d'AZT, véritables bombes à retardement contre les cellules infectées par le VIH.

30 **DES MÉDICAMENTS SUR MESURE.** Le Dr Norman Camerman de Toronto étudie l'architecture moléculaire à la recherche de meilleurs agents de lutte contre le VIH.

34 **LES MACROPHAGES, DES RÉSERVOIRS DE L'INFECTION.** Le Dr Mark Wainberg de Montréal suggère comment les stimuler pour qu'ils répondent mieux à l'action anti-VIH des médicaments.

38 **DE MEILLEURS INHIBITEURS.** Par ses travaux, le Dr Rafick-Pierre Sekaly de Montréal tente de bloquer le couplage du VIH aux cellules de l'organisme sans en altérer la fonction immune.

42 **DES CHENILLES, FABRIQUES D'ANTIGÈNES.** Le Dr C.Y. Kang d'Ottawa se sert des cellules de ces insectes pour fabriquer en grandes quantités les antigènes nécessaires à la préparation d'un vaccin anti-VIH.

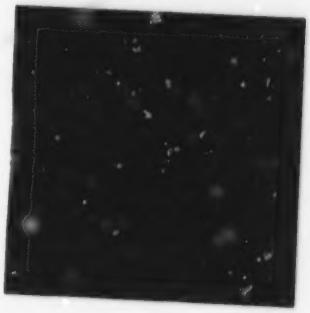
48 **CRÉER UN VACCIN ANTI-VIH.** Les docteurs Ludvik Prevec, Kenneth Rosenthal et Frank Graham d' Hamilton travaillent avec un adénovirus largement inoffensif pour introduire dans les cellules de l'organisme un gène en mesure de susciter une réaction anti-VIH.

52 **TRANSPLANTER L'IMMUNITÉ.** Les docteurs Alan Bernstein et Sadhna Joshi de Toronto tentent de remplacer les cellules souches de la moelle osseuse des sidatiques par des cellules transplantées résistantes au VIH.

56 **LE CANADA ET LE SIDA EN AFRIQUE.** Comment une flambée de cas de chancres mous à Winnipeg a conduit les docteurs Allan Ronald et Francis Plummer à mettre sur pied en Afrique un programme de renommée mondiale.

62 **EN RÉSUMÉ.** Quelles recherches reste-t-il à entreprendre si l'on veut vaincre le SIDA?

« Le Conseil de recherches médicales place la recherche sur le VIH et le SIDA parmi ses défis importants à relever. Certains des chercheurs subventionnés par le CRM ont été parmi les premiers dans le monde à s'impliquer dans ce genre de projets. Vous vous rendrez compte en lisant les entrevues rapportées dans cette publication que leurs façons d'aborder la question du VIH et du SIDA sont audacieuses et originales. »



Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) représente un défi sans précédent pour la santé mondiale. Vers la fin de l'année 1989, près de 200 000 cas avaient été relevés dans 152 pays. Nombre de cas ne sont pas déclarés, si bien que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'à la fin de l'année le

nombre de cas réels s'élèvera à près de 600 000. On ne sait pas non plus combien de personnes ont été infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'agent pathogène. L'OMS en évalue cependant leur nombre entre six à huit millions et, fait tragique, la plupart d'entre elles et même peut-être toutes ces personnes contracteront le SIDA.

Cette pandémie a bien sûr atteint les Canadiens, parmi lesquels on relève 3 130 cas de SIDA. Par millions d'habitants, ce nombre de cas place le Canada au quatrième rang des pays industrialisés. Quant au nombre de Canadiens infectés par le VIH, on l'évalue entre 30 000 et 50 000.

Le Conseil de recherches médicales (CRM) place la recherche sur le VIH et le SIDA parmi ses défis importants à relever. Certains des chercheurs subventionnés par le CRM ont été parmi les premiers dans le monde à s'impliquer dans ce genre de projets. Vous vous rendrez compte en lisant les entrevues rapportées dans cette publication que leurs façons d'aborder la question du VIH et du SIDA sont audacieuses et originales.

En raison de la complexité et de l'envergure du défi qu'ils rencontrent, il faut non seulement qu'ils poursuivent leurs recherches, mais aussi qu'ils les élargissent. Le CRM espère que la lecture de cette publication permettra aux Canadiens de comprendre comment les chercheurs biomédicaux du Canada s'attaquent à ce problème, et pourquoi le Conseil veut encourager d'autres chercheurs à se joindre à eux.

Pierre Bois, Président, CRM

Que font les chercheurs canadiens pour aider à résoudre le grave problème de santé publique que pose l'infection par le VIH et le SIDA?

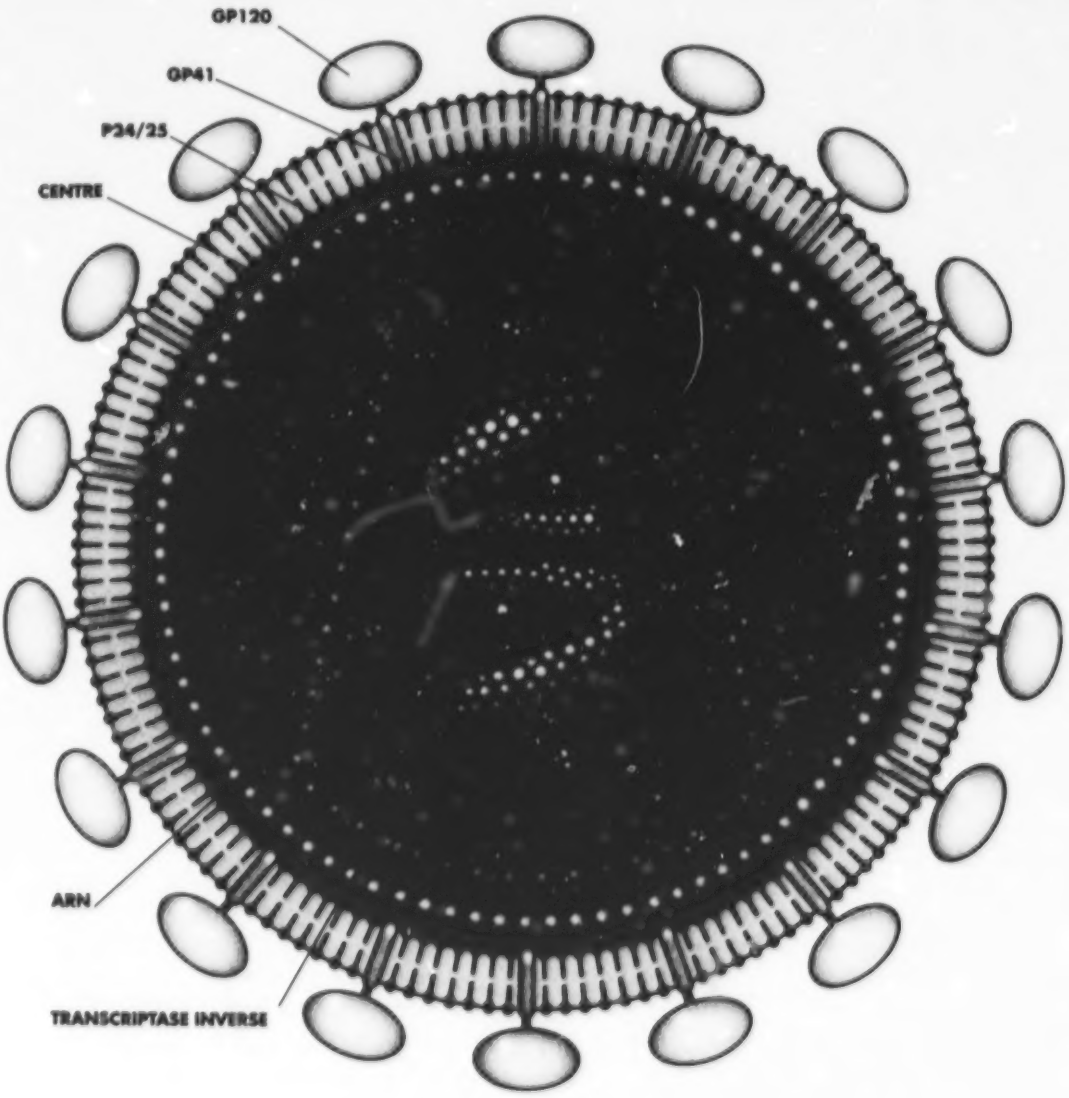
Cette publication a été rédigée dans le but d'expliquer, en des termes qui soient faciles à comprendre par les lecteurs n'ayant aucune formation médicale spécialisée, quelques-uns des plus importants projets de recherche actuellement en cours au Canada.

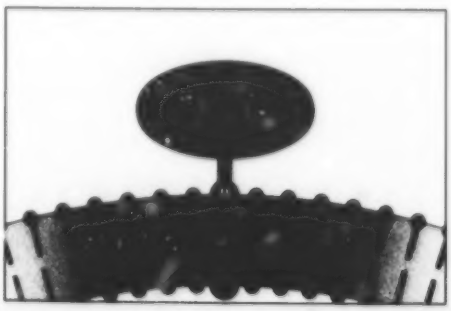
Nous avons choisi pour ce faire une approche journalistique. En effet, malgré ce que peut en croire un profane ou un non-spécialiste à la lecture de publications scientifiques, un grand nombre de chercheurs parlent de leurs travaux avec beaucoup d'aisance lors d'entretiens personnels. Ce type d'entretiens permet en outre de mettre en lumière certaines des difficultés qu'ils éprouvent, de même que l'enthousiasme qu'ils ressentent pour leur travail. Nous n'avons donc pas hésité à inclure des citations directes.

Cette publication vise également à inciter les personnes qui envisagent de faire carrière en recherche à choisir l'étude du VIH, du SIDA et des rétrovirus. C'est pourquoi nous avons demandé aux personnes interrogées ce qui les avait poussées à choisir ce domaine particulier de recherche et comment elles en étaient arrivées au départ à choisir la recherche scientifique.

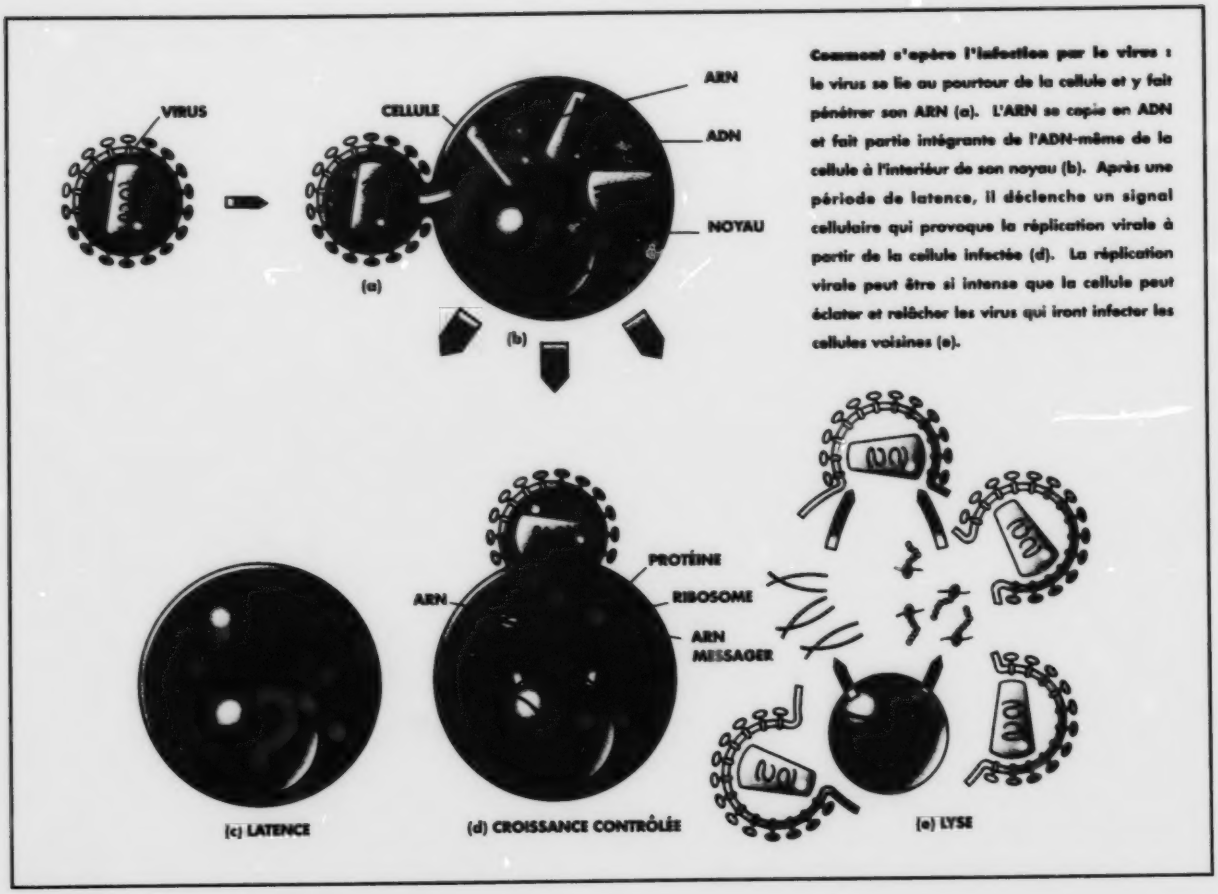
Nous cherchions également, par la préparation de ce texte, à déterminer comment consolider les travaux des chercheurs canadiens dans ce domaine. De quoi ont besoin ces chercheurs? De quelle façon pourrait-on faciliter leurs travaux? Vous trouverez dans le texte la réponse des chercheurs à ces questions.

Nous vous parlerons, dans les pages qui suivent, des efforts entrepris par un certain nombre de chercheurs canadiens en vue de résoudre certains de ces mystères et de trouver de meilleurs traitements et méthodes de lutte contre les infections par le VIH et, peut-être un jour, de mettre au point un remède contre le SIDA.





Coupe transversale du VIH : les boutons comportent la protéine gp120 ancrée par la protéine gp41. Les chaînes formant les boutons (en médaillon) représentent les trois molécules protéiques qui se trouvent dans chaque bouton. Le noyau viral contient les protéines gp24 ou gp25; l'ARN porteur de l'information génétique du virus; et la transcriptase inverse. Cette enzyme permet au virus d'incorporer son ARN dans les gènes de la cellule, c'est-à-dire l'ADN.



Comment s'opère l'infection par le virus : le virus se lie au pourtour de la cellule et y fait pénétrer son ARN (a). L'ARN se copie en ADN et fait partie intégrante de l'ADN-même de la cellule à l'intérieur de son noyau (b). Après une période de latence, il déclenche un signal cellulaire qui provoque la réplication virale à partir de la cellule infectée (d). La réplication virale peut être si intense que la cellule peut éclater et relâcher les virus qui iront infecter les cellules voisines (e).

Bien sûr, le tableau qui découle d'une telle approche ne peut être que partiel et incomplet. En effet, en raison de la complexité du SIDA, les recherches dans ce domaine sont extrêmement variées et un grand nombre des recherches fondamentales susceptibles de permettre une meilleure compréhension du SIDA n'ont pu être décrites. Il s'agit donc plutôt d'une série de brefs résumés portant sur des travaux effectués au cours d'une période déterminée, lesquels sont bien sûr fondés sur les connaissances actuelles sur le SIDA et le VIH.

Bien que le syndrome de l'immunodéficience acquise soit connu du milieu médical depuis moins de dix ans, la plupart des spécialistes s'entendent depuis quelque temps déjà sur sa cause et son développement. La description acceptée par la majorité se lit comme suit :

Le SIDA est le résultat d'une infection causée par le virus de l'immunodéficience humaine, qui est véhiculé par le sang et les liquides organiques des personnes infectées. Le VIH se transmet d'une personne à une autre par contact sexuel, transfusion sanguine, par le biais d'aiguilles hypodermiques contaminées ou d'une mère à son enfant, au moment de l'accouchement.

L'infection par le VIH commence lorsque le virus se fixe, au moyen d'une protéine sur son enveloppe, à une molécule (CD4) qui se trouve à la surface externe d'une des cellules du système immunitaire humain, le lymphocyte T auxiliaire ou lymphocyte T4. Les lymphocytes T auxiliaires sont en quelque sorte les « régulateurs » du système immunitaire de l'organisme, qui dirigent l'entrée en fonction des différents mécanismes de défense lorsque des particules étrangères telles que les virus et les bactéries s'introduisent dans l'organisme. Ils agissent sur les lymphocytes B, qui produisent les anticorps dirigés contre les envahisseurs, ainsi que sur les lymphocytes T cytotoxiques et sur les cellules tueuses qui détruisent ces particules étrangères. Les lymphocytes T auxiliaires contrôlent également les lymphocytes T suppresseurs, dont le rôle est d'interrompre la réaction immunitaire une fois l'infection maîtrisée.

(Cependant, contrairement aux autres types d'infections, les anticorps produits par le système immunitaire lors d'une infection par le VIH sont incapables de neutraliser le virus; leur présence dans le sang constitue toutefois une indication fiable qu'il y a eu infection par le VIH.)

Une fois lié au lymphocyte T auxiliaire, le virus pénètre dans la cellule et intègre son matériel génétique à celui de la cellule-hôte. A ce stade, le virus est latent. A la suite de l'unification des deux génomes, le système immunitaire de l'organisme ne peut plus déceler la présence du virus. Sous l'effet d'un signal d'activation de nature encore inconnue, le lymphocyte T auxiliaire maintenant infecté se mettra ultérieurement à fabriquer de nouvelles particules virales. Ce processus a pour effet de détruire le lymphocyte T et de libérer de nouveaux virus qui iront infecter d'autres parties du corps. Il arrive même que ces virus soient véhiculés par les macrophages[1], dont le rôle est normalement d'englober et de détruire les particules étrangères.

Le VIH peut également s'attaquer à d'autres types de cellules qui ne portent pas de molécules CD4 à leur surface; c'est le cas notamment des cellules gliales qui forment une partie du système nerveux. Une fois infectées, ces cellules peuvent fabriquer de nouveaux virus qui iront infecter d'autres cellules ou qui demeureront à l'état latent pendant quelque temps. On croit que l'infection des cellules gliales est une des causes des dommages cérébraux associés à la démence du SIDA. Les macrophages peuvent eux aussi être infectés, même en l'absence de molécules CD4. En outre, certains types de cellules, comme les cellules de Langerhans présentes dans la couche externe de la peau et les cellules dendritiques folliculaires dans les ganglions lymphatiques, présentent une quantité limitée de molécules CD4 et peuvent facilement être infectées par le VIH. Enfin, les globules sanguins immatures présents dans la mœlle osseuse (cellules souches hématopoïétiques), les fibroblastes et les cellules épithéliales de l'intestin peuvent aussi être infectés par le VIH. Certaines de ces cellules servent même de réservoir du virus.

Une personne infectée par le VIH passe par différents stades, le dernier étant la manifestation du SIDA. L'infection due au VIH présente une caractéristique particulière du fait qu'elle peut rester à l'état latent pendant des mois, voire des années; durant cette période, certaines personnes infectées demeurent asymptomatiques et ne présentent aucun signe de maladie. En fait, elles se sentent habituellement très bien. Pour d'autres, toutefois, les premiers signes se manifestent peu après l'infection et ressemblent aux symptômes de la mononucléose infectieuse : fatigue, fièvre et tuméfaction des ganglions lymphatiques, parfois accompagnés d'éruptions cutanées. Ces symptômes peuvent ensuite disparaître. Les autres stades de la maladie incluent notamment la lymphadénopathie (tuméfaction chronique des ganglions lymphatiques); la manifestation d'infections opportunistes, facilitées par la suppression du système immunitaire; l'apparition de symptômes tels que fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids et muguet (infection par une levure à l'intérieur de la bouche); des infections virales ou cryptogamiques graves ou persistantes de la peau et des muqueuses et enfin la sénilité précoce, une détérioration du processus de la pensée et des changements de la personnalité qui aboutissent à la démence du SIDA.

Bien que l'on s'entende sur les principaux éléments de cette description, bon nombre de questions restent encore sans réponse au sujet de l'infection par le VIH et du SIDA. Comment peut-on expliquer, par exemple, que la période entre l'infection par le VIH et la manifestation du SIDA varie à ce point (de plusieurs mois à plusieurs années) d'une personne à une autre? Pourquoi certaines personnes semblent-elles plus sensibles que d'autres à l'infection par le VIH? Même après presque dix ans de recherches, les spécialistes ne peuvent même pas affirmer que *toutes* les personnes infectées par le VIH finiront par contracter le SIDA.

Or il est essentiel de trouver des réponses à ces questions, et à d'autres tout aussi importantes, si nous voulons maîtriser efficacement le SIDA. Nous vous parlerons, dans les pages qui suivent, des efforts entrepris par un certain nombre de chercheurs canadiens en vue de résoudre certains de ces mystères et de trouver de meilleurs traitements et méthodes de lutte contre les infections par le VIH et, peut-être un jour, de mettre au point un remède contre le SIDA.

De nombreux scientifiques canadiens poursuivent d'excellentes recherches sur le SIDA, mais cette publication ne renferme que ceux qui reçoivent des subventions du Conseil de recherches médicales du Canada. Plusieurs d'entre eux reçoivent également des fonds d'autres sources; celles-ci sont indiquées à la fin de chaque chapitre.

David Spurgeon

[1] Les macrophages sont répartis dans tout l'organisme où ils sont en migration constante. On les retrouve dans le tissu conjonctif (où ils enlèvent les résidus d'une lésion), dans le liquide lymphatique et dans le sang où ils enlèvent les particules étrangères.

LE Dr TAK MAK DE TORONTO ESSAIE DE RÉSOUDRE LES ÉNIGMES POSÉES PAR LE SIDA EN ÉTUDIANT LE GÈNE DU VIRUS.

En dépit de tout ce que l'on a appris sur le SIDA depuis la découverte de cette maladie, il y a quelques années, bien des mystères demeurent. Même certains aspects des mécanismes les plus fondamentaux de la maladie sont encore mal compris.

Par exemple, à quoi peut-on véritablement attribuer la destruction des cellules infectées par le VIH? Comment la protéine d'enveloppe virale se fixe-t-elle au récepteur CD4 exprimé sur la cellule-cible? Si les scientifiques comprenaient parfaitement ces mécanismes, ils seraient alors peut-être en mesure de les bloquer ou de les perturber.

Tak W. Mak, du Ontario Cancer Institute, est un de ces chercheurs canadiens qui tentent de trouver des réponses à ces questions. Il étudie la manière dont le VIH détruit les cellules afin de découvrir ce qui provoque le virus à entrer en action et alors, peut-être comment l'enrayer.

Le *pseudo-gène*

« On peut travailler pendant un an et ne rien trouver; puis, tout d'un coup, une idée nous vient à l'esprit. J'assistais à une rencontre au cours de laquelle les participants discutaient de *tat*. Ils proposaient diverses approches à essayer et c'est alors que j'ai pensé à ce système. »

« Nous cherchons à comprendre ce qui active le virus », déclare T. Mak. « Il se trouve, à l'intérieur du virus, une protéine, la protéine *tat*, qui est essentielle à l'expressivité du virus. L'idée mise de l'avant est la suivante : en bloquant la protéine *tat*, nous pourrions également empêcher l'expression du virus. »

Tat (pour *trans*-activateur de la transcription) est un des huit gènes de régulation du VIH qui ont été identifiés jusqu'à maintenant; ce gène déclenche la réplication virale dans les lymphocytes T4 infectés par le VIH. Les gènes de régulation ont pour effet d'accélérer ou de ralentir la synthèse des protéines virales. Les autres gènes identifiés sont *gag* (antigène spécifique de groupe), *pol* (polymérase), *env* (enveloppe), *rev* (régulateur de l'expressivité des protéines virales), *vif* (facteur déterminant l'infectivité du virus), *vpu* (facteur u déterminant la productivité du virus) et *nef* (facteur de régulation négative).

« Heureusement, nos travaux sont facilités du fait que le gène *tat* peut s'introduire très facilement dans une cellule; il suffit de le mettre en culture. Nous avons donc eu l'idée de synthétiser un pseudo-*tat*, qui ferait concurrence au véritable *tat* et l'empêcherait ainsi d'agir; le virus ne pourrait donc pas s'exprimer. »

(Une des raisons pour lesquelles *tat* pénètre si facilement dans les cellules-cibles est que ce gène a une forte charge positive, alors que la surface de la cellule est négative. Cependant, on ne sait pas encore exactement comment il se rend de la surface au noyau de la cellule.)

L'approche utilisée par T. Mak pour résoudre le problème, à savoir comment le virus se fixe à la molécule CD4, s'inspire essentiellement de celle choisie pour solutionner le problème posé par la façon dont le virus détruit les cellules. Il tente ainsi de synthétiser des réactifs qui pourraient bloquer l'absorption du virus par la cellule. Pour ce faire, il prépare, en cultures bactériennes, de grandes quantités de protéines d'enveloppe virales et de récepteurs protéiques, puis il cherche, au cours d'essais répétés, à trouver des produits chimiques qui bloqueront le processus de fixation.

« Pour l'instant, nos essais sont effectués à partir de ce que nous appelons une banque de produits chimiques », précise T. Mak. Il s'agit d'énormes collections de produits chimiques codés vendus dans le commerce, que l'on peut acheter et tester, l'un après l'autre, pour juger de leur effet inhibiteur possible. L'équipe de T. Mak a l'intention de tester au moins 60 000 de ces produits.

« La découverte de médicaments résulte de deux approches fondamentales, l'une rationnelle, l'autre aléatoire », précise T. Mak. « Chaque société pharmaceutique adopte une philosophie qui lui est propre. De notre côté, nous avons choisi d'appliquer les deux méthodes; la première est très logique, alors que l'autre tient plus au hasard. »

Au Canada, les tests de prospection systématique ont mené notamment à la découverte, par Robert Noble, de la vincristine dans un extrait de pervenche; il s'agit d'un médicament utilisé pour le traitement d'une certaine forme de leucémie. Un autre exemple nous vient du cisplatinum, un des médicaments les plus efficaces pour traiter les tumeurs solides. En revanche, le Ara-C, également utilisé pour traiter la leucémie, résulte d'une approche purement rationnelle : il s'agit d'un analogue de l'ADN qui bloque la synthèse de l'ADN dans les cellules malignes.

Au cours de leurs essais visant à trouver un agent capable de bloquer le fonctionnement de *tat*, T. Mak et ses collègues ont fabriqué un mutant qui renferme ce qu'ils appellent un « système de surveillance » de l'activité de *tat*. Ils utilisent pour ce système le gène du virus de l'herpès qui est introduit dans le VIH. L'activité de ce gène viral dépend entièrement de *tat*; lorsque *tat* fonctionne, il en va de même de ce gène; on peut alors utiliser un médicament antiherpès, le Gancyclovir, pour tuer la cellule mutante. De même, si *tat* ne fonctionne pas, le gène de l'herpès est lui aussi inhibé et le Gancyclovir ne peut détruire la cellule mutante.

Au cours des essais, les agents bloqueurs potentiels sont ajoutés au système un à un et, lorsque la substance en question fait concurrence au gène de l'herpès pour l'activité de *tat*, le gène cesse alors de fonctionner et la cellule mutante ne peut être détruite par le Gancyclovir. Les chercheurs peuvent donc déterminer si l'agent testé peut bloquer l'activité de *tat*, en vérifiant si le médicament antiherpès peut ou non détruire le mutant.

« Lorsque le gène cesse de fonctionner, on peut en conclure qu'il s'agit d'un antagoniste », précise T. Mak.

Il ajoute que l'idée d'un tel système lui est venue comme ça, par hasard.

« C'est comme ça que les idées nous viennent. On peut travailler pendant un an et ne rien trouver; puis, tout d'un coup, une idée nous vient à l'esprit. J'assistais à une rencontre au cours de laquelle les participants discutaient de *tat*. Ils proposaient diverses approches à essayer et c'est alors que j'ai pensé à ce système. »

Selon T. Mak, l'approche qu'il préconise pour étudier la fixation du virus à la cellule est encore plus simple. Comme

il a été expliqué en introduction à cette publication, le VIH se lie aux cellules-cibles de la molécule CD4 grâce à sa protéine d'enveloppe virale gp120. Il s'agit d'abord de fabriquer la protéine d'enveloppe virale gp120 et la molécule CD4 en grandes quantités, d'enduire des milliers de plaques contenant des micro-réservoirs de CD4, puis d'ajouter les protéines d'enveloppe virales marquées par une substance radioactive. Grâce au radiomarquage, l'examen des plaques par électro-fluorescence permet ensuite d'observer la fixation de la gp120 à la molécule CD4. Cependant, si l'addition d'un agent bloquant potentiel empêche la fixation, on peut alors en conclure que l'on a entre les mains une substance prometteuse.

T. Mak a consacré la première partie de sa carrière à l'étude des virus et il travaille maintenant en immunologie, depuis six ou sept ans. Or comme le VIH est un virus qui s'attaque au système immunitaire, il lui a semblé tout naturel d'entreprendre des recherches sur le SIDA.

« La plupart des scientifiques qui font des recherches sur le SIDA sont spécialisés soit en virologie, soit en immunologie, soit en biologie moléculaire. Il est très rare qu'un chercheur réunisse, comme moi, ces trois spécialités. »

Il a d'abord fait des études universitaires et supérieures en virologie « pure » à l'université du Wisconsin et à l'université de l'Alberta. A la fin des années 1970, il entre au Ontario Cancer Institute de Toronto; ce laboratoire ayant décidé d'orienter ses recherches en biologie moléculaire, T. Mak retourna au Wisconsin pour parfaire sa formation sous la direction de Howard Temin[2], lauréat du prix Nobel.

C'est alors qu'il commença à s'intéresser à ce qui fut appelé le « Saint-Graal » de l'immunologie, le lymphocyte T. En 1983, lui et ses collègues se sont acquis une réputation internationale après avoir réussi à définir la nature du lymphocyte T et à cloner son gène. En 1988, T. Mak a été nommé à la tête d'une équipe d'éminents scientifiques nord-américains engagés dans la recherche sur le SIDA. Les travaux menés par T. Mak au Ontario Cancer Institute font partie du projet de cette équipe, lequel est financé par le U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases et auquel participent entre autres des chercheurs de l'université Harvard et de l'université de la Californie. Il est le premier scientifique en dehors des États-Unis à recevoir des fonds dans le cadre de ce programme. Certains de ses autres projets de recherche sur le SIDA sont financés par le Conseil de recherches médicales du Canada.

Au début, T. Mak voulait devenir ingénieur chimique; il a toutefois changé d'idée, estimant le génie une discipline trop stricte. Il a aussi pensé à la médecine, mais il a finalement choisi la recherche, après avoir eu l'occasion de constater, au cours d'un travail d'été dans un laboratoire du Wisconsin, la diversité et les défis qu'offre ce domaine.

C'est un travail auquel il consacre 12 heures par jour, de six à sept jours par semaine. Tak Mak trouve néanmoins le temps de jouer au tennis et d'écouter de la musique classique.

[2] Le docteur Temin a remporté le prix Nobel de médecine en 1975 avec les docteurs David Baltimore et Renato Dulbecco pour sa découverte de la transcriptase inverse, enzyme produite par un rétrovirus qui permet à ce dernier de s'emparer de l'information génétique des cellules humaines ou animales.

Le VIH est-il la *seule* cause du SIDA?

Les découvertes du Dr Jolicoeur semblent en indiquer d'autres.

Les nombreux doutes qui persistent quant au processus infectieux qui conduit à la manifestation du SIDA ont amené certains chercheurs à se demander si le VIH était le *seul* agent pathogène responsable. Récemment, les découvertes d'un chercheur canadien, le Dr Paul Jolicoeur de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, semblent indiquer qu'un autre agent pathogène pourrait également être en cause.

Les travaux du Dr Jolicoeur, effectués sur des souris, portent sur l'étude d'une grave maladie immunodéficitaire qui est causée chez la souris par une souche défective du virus de la leucémie. Un virus défectif est celui qui n'a pas le matériel génétique nécessaire à sa réplication. Lorsqu'un tel virus se manifeste chez un animal, il est toujours accompagné d'un virus « auxiliaire » qui lui permet de se reproduire.

Selon le Dr Jolicoeur, il existe des similitudes frappantes entre les symptômes de l'immunodéficience chez la souris et ceux qui se manifestent chez les humains atteints du SIDA; au nombre de ces symptômes, mentionnons la tuméfaction des ganglions lymphatiques, la splénomégalie, la suppression des fonctions immunitaires et la présence d'une quantité excessive de globuline dans le sang. Comme dans le cas du VIH, il s'agit d'un rétrovirus.

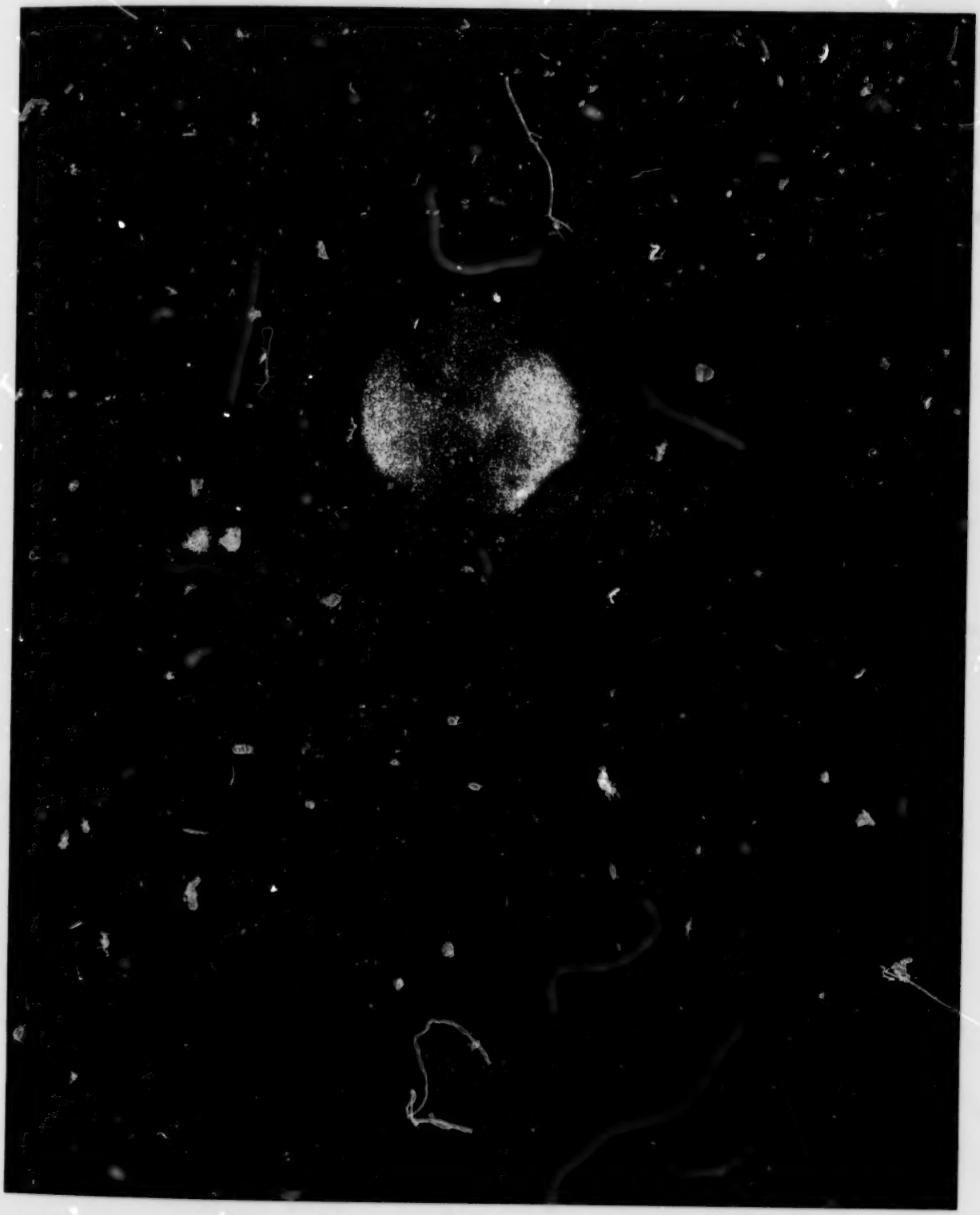
Le Dr Jolicoeur et ses collègues ont réussi à isoler et à cloner le virus défectif; ils l'ont ensuite injecté à d'autres souris en association avec un virus auxiliaire qui à lui seul ne peut provoquer la maladie; les symptômes de la maladie ont commencé à se manifester dans les 8 à 12 semaines qui ont suivi.

Dans un article publié en avril 1989, les Drs Douglas C. Aziz, maintenant au Cytometrics Inc. à San Diego (Californie), Zaher Hanna et Jolicoeur déclaraient ce qui suit :

« Ce virus est le deuxième exemple, après le FeLV (virus de la leucémie féline) défectif, d'un rétrovirus inducteur d'immunodéficience, défectif au niveau de la réplication. Nos résultats font ressortir à nouveau la nécessité d'étudier la possibilité que d'autres variantes pathogènes également défectives au niveau de la réplication soient associées à d'autres maladies immunodéficitaires, y compris le SIDA, et laissent croire que le virus du SIDA pourrait lui aussi être un virus défectif. »

« La question qui se pose et à laquelle nous devons trouver une réponse sans tarder est de savoir si les différents isolats du VIH humain sont tous pathogènes. »

Si cette hypothèse était confirmée, toute la façon d'envisager l'infection par le VIH en serait modifiée. Cela signifierait en effet que le VIH et un virus défectif seraient *tous deux* nécessaires à la manifestation du SIDA, auquel cas c'est le virus *défectif*, et non le VIH, qui serait l'agent pathogène (c'est-à-dire celui qui cause le SIDA), le VIH agissant plutôt de virus *auxiliaire*. En outre, si les personnes



infectées par le VIH n'étaient pas toutes porteuses également du virus défectif, seule une fraction des personnes réagissant positivement au test de dépistage du VIH risqueraient de contracter le SIDA. La répartition des personnes infectées par le VIH permettrait donc de distinguer les sujets à risques de ceux qui ne le sont pas.

Une telle hypothèse n'est pas simplement le fruit de l'imagination; en effet, bien que les analyses sanguines révèlent la présence de l'anticorps dirigé contre le VIH chez la presque totalité des personnes atteintes du SIDA, il se peut que le VIH ne soit pas l'agent responsable du SIDA ou que ce ne soit pas uniquement le VIH qui le déclenche. En théorie, il est possible que la maladie soit causée par un autre agent pathogène qui n'a pas encore été décelé dans le sang.

« La question qui se pose et à laquelle nous devons trouver une réponse sans tarder est de savoir si les différents isolats du VIH humain sont tous pathogènes », précise le Dr Jolicoeur.

Malheureusement, il n'existe encore aucun modèle animal approprié pour vérifier cette hypothèse. Les singes macaques réagissent essentiellement de la même façon que les humains aux infections rétrovirales et à l'exposition au SIV, un virus simien qui constitue en quelque sorte un analogue animal du VIH. L'exposition de ces singes au VIH ne provoque toutefois pas chez ces animaux une immunodéficience comparable au SIDA. De même, des chimpanzés expérimentalement infectés par le VIH n'ont pas contracté le SIDA. Et comme il est évidemment hors de question d'administrer le VIH à des humains, il est impossible de vérifier l'hypothèse par expérimentation directe. Les souris du Dr Jolicoeur pourraient donc s'avérer le meilleur modèle pour l'instant. Ces animaux sont abondants et peu coûteux et on connaît bien le fonctionnement de leur système immunitaire; qui plus est, dans le cas présent, la maladie chez la souris ressemble étroitement à celle qui se manifeste chez l'homme.

« Il est très fréquent de trouver des virus défectifs chez des animaux », ajoute le Dr Jolicoeur. « Tous les virus défectifs découverts jusqu'à maintenant causent le cancer; ils transforment les cellules normales en des cellules cancéreuses. En fait, la découverte récente des oncogènes (gènes spécifiques qui causent le cancer) a révolutionné l'ensemble des recherches sur le cancer. Or les premiers oncogènes qui ont été découverts (chez des animaux) étaient présents sur des rétrovirus défectifs. »

Dans le cas qui nous intéresse, toutefois, le rétrovirus défectif ne renferme pas d'oncogènes; il n'existe que trois cas du genre. La question qui nous vient alors à l'esprit est la suivante : « Comment ce virus cause-t-il la maladie? C'est sur cet aspect que sont concentrées nos recherches actuellement. » En plus des recherches sur les souris, le Dr Jolicoeur et ses associés analysent également le sang de malades humains, pour voir s'il renferme des virus défectifs.

Le Dr Jolicoeur a découvert le gène défectif au cours de ses essais visant à cloner le virus responsable de l'immunodéficience chez la souris. Il croyait à l'époque qu'il s'agissait d'un virus oncogène et c'est pourquoi il s'y est intéressé. Le Dr Jolicoeur a utilisé la technique d'électrophorèse du transfert de Southern pour analyser l'ADN viral dont les divers fragments sont apparus sous forme de bandes dans la gélose :

« Lorsque j'ai mis le virus sur le gel, j'ai constaté la présence d'une bande supplémentaire que je n'avais jamais observée auparavant; il s'agissait du segment défectif. Nous avions déjà cloné un grand nombre de virus, mais ce phénomène était nouveau. J'en ai alors conclu que cette bande devait être importante dans la manifestation de la maladie et nous en avons entrepris l'étude. Il nous a fallu effectuer de nombreuses analyses biologiques pour prouver qu'il s'agissait véritablement de la cause de la maladie. Il aurait pu s'agir en effet d'un facteur sans lien aucun avec la maladie. Nous avons pris une chance et l'avons cloné. J'étais très excité lorsque j'ai constaté la présence de cette bande sur le gel. »

Au début, l'équipe du Dr Jolicoeur a cherché à découvrir si la maladie était provoquée par un oncogène, comme c'était le cas avec les autres virus défectifs; aucun oncogène n'a toutefois été découvert.

Le Dr Jolicoeur fonde de grands espoirs sur l'importance de sa découverte. « Je crois qu'elle mènera à l'établissement de lois fondamentales qui pourront s'appliquer à toute immunodéficience. Il me semble que nous avons découvert quelque chose d'important. On ne peut en effet provoquer chez l'animal une immunodéficience qui ressemble aussi étroitement à la maladie chez l'homme sans qu'il n'y ait de fondement commun. Le VIH pourrait donc déclencher la même chaîne de réactions, bien qu'à un niveau peut-être différent, qui mènent à l'immunodéficience. »

Le Dr Jolicoeur travaille sur les rétrovirus depuis 1973; il a décidé d'entreprendre des recherches sur le SIDA, presque « par obligation ». « Il n'y a pas beaucoup de chercheurs qui, comme moi, possèdent une formation en rétrovirologie. » Le SIDA est en outre un « problème très intéressant, à connotation sociale ». C'est également un « problème qui touche l'Afrique ». Or le Dr Jolicoeur a travaillé en Afrique en 1979 à titre de médecin généraliste responsable d'un hôpital au Togo; il était alors envoyé par le SUCO (Service universitaire canadien outre-mer).

Mais qu'est ce qui l'a amené à entreprendre des études en médecine?

« J'ai entrepris mes études en médecine dans un seul but, celui de devenir psychiatre », déclare le Dr Jolicoeur. « En fait, je voulais être psychologue, mais certaines personnes m'ont convaincu que j'aurais une meilleure formation en devenant psychiatre; je me suis donc inscrit en médecine. »

« Très rapidement, toutefois, j'ai pris le chemin du laboratoire. En fait, durant ma première année de médecine, un professeur m'a donné la possibilité d'effectuer des études sur le cerveau. Durant mon stage facultatif, j'ai travaillé pendant près d'un an dans un laboratoire. »

A la fin de son cours de médecine, le Dr Jolicoeur a toutefois décidé de se diriger en médecine internationale et il s'est inscrit à la Harvard School of Public Health.

« Quelqu'un à Harvard m'a alors suggéré de me rendre directement sur place pour mieux comprendre les implications de ce travail. J'ai choisi alors de travailler pour SUCO », rappelle le Dr Jolicoeur.

L'expérience qu'il a acquise au Togo l'a toutefois convaincu que les Africains ont davantage besoin d'eau potable et de bonnes installations d'hygiène que de médecins praticiens. Il est donc revenu et a obtenu un doctorat en endocrinologie de l'université Laval, sous la direction du Dr Fernand Labrie.

Il a effectué ses études postdoctorales au Massachusetts Institute of Technology sous la direction de David Baltimore, lequel a remporté, conjointement avec Howard Temin et Renato Dulbecco, le prix Nobel de médecine en 1975, pour leur découverte de la transcriptase inverse. Le Dr Jolicoeur est revenu au Canada en 1976 pour occuper le poste de directeur du laboratoire pour lequel il travaille encore aujourd'hui.

Le système actuel d'enseignement de la médecine ne favorise pas, selon lui, la recherche.

« Les problèmes sont nombreux. Premièrement, la formation est longue. Il faut d'abord terminer sa médecine, ce qui prend quatre à cinq ans. Il faut ensuite faire deux ans ou trois ans de résidence, puis faire des études doctorales et postdoctorales. Il s'agit d'une formation longue, difficile et exigeante. Or les études postdoctorales sont indispensables si l'on veut être concurrentiel. Un grand nombre tentent de se diriger en recherche pendant leur résidence ou après seulement trois ou quatre ans et ils se croient alors chercheurs. Ils se voient toutefois rapidement éliminés du système; le milieu est en effet trop concurrentiel et ils n'ont pas une connaissance suffisamment solide de ce qu'est la science. »

« J'ai entrepris mes études en médecine dans un seul but, celui de devenir psychiatre. En fait, je voulais être psychologue, mais certaines personnes m'ont convaincu que j'aurais une meilleure formation en devenant psychiatre; je me suis donc inscrit en médecine. »

Comment, grâce aux docteurs Philip Gold et Chris Tsoukas, le Canada est devenu un centre d'études du SIDA et de l'hémophilie et comment les risques de transmission du VIH par les produits sanguins ont été réduits.

Bien qu'un grand nombre de Canadiens l'ignorent, deux médecins et chercheurs montréalais ont joué un rôle de premier plan dans les premières études sur l'infection par le VIH chez les hémophiles. En effet, leurs travaux ont non seulement contribué à l'identification du virus et à la découverte de son rôle dans la manifestation du SIDA, mais ils ont mené également à la mise au point de méthodes pour prévenir la contamination par le virus des réserves nationales de sang.

« Tous les produits sanguins destinés aux hémophiles étaient préparés à partir de sérum mis en commun et prélevé de 50 000 à 100 000 personnes chaque année; les hémophiles constituaient donc un groupe à risques élevés. »

Risques pour les hémophiles

En 1982, seules des données épidémiologiques indiquaient que le SIDA était une maladie infectieuse. Le virus de l'immunodéficience humaine n'avait pas encore été identifié et ce n'est que quatre ans plus tard qu'il reçut officiellement cette désignation. Les premiers cas de la maladie s'étant manifestés chez des hommes homosexuels, on ne parlait pas à l'époque de SIDA mais plutôt de déficit immunitaire lié à l'homosexualité (en anglais GRID, pour Gay Related Immunodeficiency).

C'est cette même année, à Montréal, que le Dr Phil Gold, maintenant médecin-chef de l'hôpital Général de Montréal et directeur du département de médecine de l'université McGill, et le Dr Chris Tsoukas, actuellement médecin adjoint à l'hôpital et professeur adjoint de médecine à l'université, ont entendu parler des premiers cas d'un syndrome similaire au déficit immunitaire lié à l'homosexualité qui frappait cette fois-ci des hémophiles américains. Ces rapports les ont vivement inquiétés.

Le Dr Gold était certainement l'un des immunologistes les mieux connus au Canada et le Dr Tsoukas avait fait sa résidence et des recherches dans ce domaine. Tous deux étaient bien conscients des risques auxquels seraient exposés les hémophiles, s'il était prouvé qu'un tel syndrome était causé par un agent infectieux véhiculé par les produits sanguins dont leur vie dépendait. Ils savaient également que l'on possédait des dossiers complets sur les hémophiles canadiens depuis leur naissance; ils ont donc insisté sur la mise en œuvre d'un projet de recherche visant à déterminer s'il y avait un lien entre le sang et les produits sanguins et la nouvelle maladie immunitaire.

« J'éprouvais depuis toujours le désir d'étudier une maladie depuis ses tout débuts, avant même qu'elle ne se manifeste, jusqu'à la fin », rappelle le Dr Gold. « Notre projet avait pour but d'examiner les malades à très hauts risques de contracter ce qui fut par la suite désigné l'infection par le VIH. Tous les produits sanguins destinés aux hémophiles étaient préparés à partir de sérum mis en commun et prélevé de 50 000 à 100 000 personnes chaque année; les hémophiles constituaient donc un groupe à risques élevés. »

Comme le problème était urgent et que l'octroi des subventions de recherche est un long processus, les Drs Gold et Tsoukas et d'autres scientifiques ont décidé de s'adresser directement aux autorités du Conseil de recherches médicales du Canada; ils ont ainsi réussi à obtenir rapidement les fonds nécessaires dans le cadre du programme des projets spéciaux du CRM.

Cela a mené à la première et à la plus longue étude du genre jamais menée qui se poursuit encore aujourd'hui. Le Dr Tsoukas possède des échantillons de sang d'hémophiles qui ont été prélevés avant même le début de l'épidémie de SIDA. Ces échantillons ont permis de constituer un dossier unique lorsque l'infection par le VIH a commencé à se manifester chez les membres de ce groupe. Certains de ces échantillons ont été les premiers à être reçus par le laboratoire de Robert Gallo aux États-Unis, un des deux chercheurs reconnus pour avoir découvert le virus du SIDA.

« Si vous allez aux U.S. Centers for Disease Control, on vous dira que le laboratoire du Dr Tsoukas constitue leur principale ressource dans le domaine », déclare le Dr Gold. « C'est le seul laboratoire capable de tracer les antécédents naturels des personnes infectées par le VIH, depuis la période précédant leur infection par le virus jusqu'à leur mort, en passant par toutes les phases de l'infection, y compris la manifestation du SIDA. Il s'agit d'une ressource internationale. »

« C'est grâce à la rapidité du Conseil de recherches médicales qu'un tel service a pu être mis sur pied », ajoute le Dr Tsoukas.

L'on n'aurait pas pu prévoir la tragédie qui allait frapper les hémophiles. Nombre d'entre eux se sont retrouvés sans le savoir infectés par le VIH et ensuite victimes du SIDA. Leur tragédie s'est malgré tout avérée d'importance cruciale dans l'étude de la maladie.

Tout a commencé au moment où Chris Tsoukas étudiait le système immunitaire des personnes souffrant de la fièvre des foins. Il était alors âgé de 34 ans et faisait sa résidence en immunologie à McGill. Il était arrivé jusque là tout à fait par hasard. Et comme ce récit nous en dit long sur cet homme qui est devenu par la suite celui que l'on a désigné « le médecin du SIDA », à une époque où la plupart des médecins évitaient les malades atteints de ce syndrome, il serait à propos de revoir le chemin parcouru par cet homme.

Chris Tsoukas vient d'une famille grecque qui vivait à Montréal; en 1968, après avoir terminé son baccalauréat en microbiologie à l'université McGill, il décide « de s'éloigner quelque temps de la maison ». Il choisit alors de se rendre à Hawaii, à la suite d'une bourse d'études qui lui avait été octroyée par la U.S. National Aeronautics and Space Administration durant sa troisième année universitaire; cette bourse lui avait en effet permis d'aller aux États-Unis étudier pendant un été la biologie de l'espace avec les astronautes, sous la direction de Carl Sagan. Aussi lorsque la NASA a décidé d'établir un centre à Hawaii, Chris s'est inscrit à un programme de doctorat au département de microbiologie de l'université de Hawaii.

Après avoir obtenu sa maîtrise en microbiologie et immunologie, il s'est rendu ensuite en Asie où il a vécu pendant un an, pratiquant des œuvres de secours dans le delta du Mékong durant la guerre du Viêt-nam. Il a ensuite enseigné pendant trois mois dans un laboratoire de l'Organisation mondiale de la santé, à Singapour.

De retour à Montréal, il commença des recherches en immunologie à l'hôpital Royal Victoria, mais il s'est rendu compte qu'il voulait devenir médecin. Il décida aussi d'apprendre le français. Après avoir suivi des cours de langue, il se rendit à Paris y étudier la médecine. Après quelque temps, il se rendit en Grèce, le pays d'origine de ses parents, où il retrouva une tante qui lui offrit de l'héberger durant ses études en médecine. Il obtint son diplôme en médecine de l'université d'Athènes en 1977. Il a également fait son internat là-bas.

Il est ensuite revenu au Canada, avec l'intention toutefois de retourner en Grèce pour y vivre et pratiquer la médecine. « J'ai rencontré celle qui devait devenir ma femme. Je me suis marié et j'ai maintenant quatre enfants. Plus question de partir maintenant! »

Les recherches que Chris Tsoukas avaient effectuées jusque là à McGill et plus tard à Singapour étaient pour la plupart des travaux de nature expérimentale; or il voulait avoir plus de contacts avec les gens. C'est ce désir qui l'a incité à devenir médecin, de même que sa connaissance du milieu médical, son frère étant lui même endocrinologue à l'hôpital Général de Montréal. Cependant, au moment de faire sa résidence, il s'est rendu compte qu'il préférerait un travail davantage axé sur des activités intellectuelles. Durant les six derniers mois de sa formation en médecine interne, il a choisi le département d'immunologie de McGill, car il le trouvait très dynamique et ses collègues lui paraissaient sympathiques et stimulants.

L'immunologie clinique me fascinait tout particulièrement, « aujourd'hui où tout semble dirigé par l'immunologie ». Durant cette période, la fièvre des foins était considérée comme un sujet fort complexe, car il faisait appel à des notions aussi avancées que les lymphocytes T et les anticorps monoclonaux.

« Un jour où je travaillais au laboratoire du centre de recherches sur le cancer de McGill, un des résidents vient me voir et me dit qu'un hémophile à l'hôpital avait reçu un télex des U.S. Centers for Disease Control, l'informant que les hémophiles étaient susceptibles de contracter le SIDA », ajoute le Dr Tsoukas. C'était, il s'en souvient très bien, le 8 août 1982. Cet hémophile auquel il faisait référence était le président de la Fédération mondiale de l'hémophilie; il avait donc accès aux informations médicales bien avant qu'elles ne soient connues du grand public.

Le Dr Tsoukas a alors fait subir des analyses sanguines à cette personne et a constaté certaines anomalies dans son système immunitaire. L'idée que ces anomalies puissent être causées par des substances transmises par les produits sanguins administrés à cette personne à cause de son hémophilie est venue au Dr Tsoukas durant une pause, au moment où il assistait à une conférence à New York.

« Lorsque je suis revenu à Montréal, je suis allé voir les Drs Gold et Joseph Shuster, pour leur dire que je désirais faire une étude sur les hémophiles. Tous deux m'ont témoigné un très grand appui, mais c'est le malade qui m'a été le plus utile. Ce dernier contacta la société qui fabriquait les réactifs monoclonaux (utilisés dans une analyse sanguine), en leur disant qu'il était un de leurs actionnaires et qu'il désirait que l'on m'envoie des échantillons des réactifs pour la mise en œuvre d'un petit projet. Je recevais peu après une boîte contenant des réactifs d'une valeur d'environ 5 000 $. »

Chris Tsoukas a ensuite fait appel au centre d'hémophilie de Montréal, pour recruter 34 hémophiles pour son étude. Il se disait qu'à l'intérieur d'un tel groupe, composé de personnes en santé auxquelles étaient toutefois administrées régulièrement de grandes quantités de produits sanguins, des anomalies finiraient par se manifester si elles étaient causées par des réactifs.

« Fait très intéressant, des anomalies ont été décelées chez les deux tiers de ces personnes », ajoute le Dr Tsoukas.

A la suite de ces observations, le Dr Tsoukas a été invité à assister à une rencontre qui s'est tenue à New York, en janvier 1983, entre des représentants canadiens et américains de la Croix rouge et des fabricants de produits sanguins. « Au cours de discussions très sérieuses et très inquiétantes, qui se sont déroulées à huis clos, nous avons envisagé la possibilité que tous les hémophiles deviennent infectés par les produits sanguins », rappelle le Dr Tsoukas. « Nous n'avions aucun marqueur (indicateur) pour le SIDA et nous n'arrivions pas à comprendre les résultats des analyses. Les seules indications dont nous disposions avaient trait à cette anomalie du système immunitaire de ces malades. »

Il s'ensuivit un débat qui pendant quelque temps opposa d'une part, ceux qui croyaient que les changements immunitaires n'étaient que des effets secondaires provoqués par la présence de protéines étrangères (les réactifs) et, d'autre part, ceux qui attribuaient directement ces anomalies à la présence d'un virus.

« A cette époque, j'étais moi-même incertain », précise le Dr Tsoukas. « Il était très facile de défendre l'une ou l'autre des deux théories. De mon côté, je croyais que les facteurs sanguins étaient en cause. »

Michael O'Shaughnessy, qui travaille aujourd'hui au

Centre fédéral sur le SIDA, à Ottawa, entretenait à l'époque de bons contacts avec le laboratoire de Robert Gallo, aux États-Unis. Il a donc ramené au Canada des échantillons du virus et utilisa les échantillons que Chris Tsoukas conservait depuis 1982 pour mettre au point la technique Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay) basée sur une méthode enzymo-immunologique et la méthode de transfert Western. De 1982 à 1984, les échantillons de sang de 33 des 34 hémophiles du groupe d'étude du Dr Tsoukas sont devenus séropositifs à l'égard du VIH. A peu près à cette même époque, on a commencé à déceler également des signes du SIDA chez des personnes non hémophiles qui avaient eu des transfusions sanguines.

Le Dr Tsoukas s'est alors rendu compte qu'il lui faudrait plus de personnes pour mener une étude valable sur l'hémophilie et le SIDA; il a donc entrepris d'organiser un programme d'envergure nationale. Le Conseil de recherches médicales du Canada a consenti les fonds nécessaires à l'achat d'un trieur de chromosomes (FACS), ce qui a permis de recueillir des données sur des malades dans tous les coins du pays.

« Nous avons par la suite été en mesure de suivre l'évolution naturelle de l'infection par le VIH et du SIDA chez les hémophiles », précise le Dr Tsoukas. « Nous avons alors constaté qu'il n'y avait plus aucune différence entre hémophiles et non-hémophiles, à partir du moment où ils contractaient l'infection. Les produits sanguins ne provoquaient donc aucun changement majeur dans le profil clinique. »

« J'ai également constaté qu'il était possible de suivre, par le biais d'analyses en laboratoire, les changements qui se produisaient dans le profil immunologique des personnes, même si ces dernières demeuraient entièrement asymptomatiques, qu'elles se sentaient bien et qu'elles ne présentaient aucun changement clinique. Nous avons effectué des analyses de régression et avons établi certaines valeurs expérimentales qui se sont avérées utiles pour prévoir la progression du SIDA. »

L'étude du Dr Tsoukas est une des plus vastes et des plus longues jamais entreprises. Chaque fois que des faits nouveaux sont dévoilés au sujet du SIDA, il peut utiliser les vieux échantillons de sang qu'il conserve en permanence au congélateur pour en tirer de nouvelles informations.

La plus importante contribution de ces chercheurs canadiens aura été d'assurer la sécurité des produits sanguins. Dès 1983, les approvisionnements de sang nationaux dans l'ensemble de l'Amérique du nord ont commencé à être soumis à des traitements thermiques pour éviter toute contamination possible par le VIH. En 1987, toutefois, certains hémophiles à qui avaient été administrés des facteurs sanguins soumis à un traitement thermique ont commencé à afficher une séroconversion (réaction positive aux tests de dépistage des anticorps anti-VIH).

« Nous avons alors commencé une étude détaillée, par l'entremise du Centre fédéral sur le SIDA », ajoute le Dr Tsoukas. « Un épidémiologiste s'est rendu à Vancouver et a pu retracer un certain lot d'un produit précis fabriqué par une entreprise. Comme nous disposions de données sur l'ensemble du pays, il nous a été possible de découvrir l'endroit précis de la contamination. Nous avons examiné les dossiers et constaté qu'aucune autre personne n'affichait de séroconversion. Nous avons donc pu prendre les mesures qui s'imposaient, ce qui aurait été impossible sans l'existence d'un tel système ».

Cela a mené à l'adoption, dans le monde entier, de techniques de traitement thermique plus efficaces pour les produits sanguins, fondées non plus sur l'utilisation de la chaleur sèche mais sur l'emploi de la vapeur. Grâce à ce nouveau procédé, les produits sanguins administrés aux hémophiles sont non seulement plus sécuritaires contre l'infection par le VIH, mais aussi contre l'hépatite non A, non B (une forme grave de la maladie ainsi désignée car elle diffère à la fois de l'hépatite A et de l'hépatite B).

Enfin, la conclusion que le Dr Tsoukas considère sans doute comme la plus importante de cette étude sur l'hémophilie n'a rien à voir avec le SIDA : il s'agit du fait que les produits sanguins qui, après tout, sont des protéines étrangères administrées aux hémophiles durant toute leur vie, ne produisent aucun effet néfaste sur le système immunitaire de ces personnes. Le Dr Tsoukas poursuit en ces termes :

« Un grand nombre de personnes reçoivent des protéines humaines ou animales de façon répétée; on n'a qu'à penser entre autres aux diabétiques qui s'injectent quotidiennement de l'insuline, aux personnes souffrant de troubles hypophysaires à qui sont administrées des extraits de l'hypophyse ou encore aux gens qui souffrent d'allergies et qui doivent recevoir des injections de pollen ou de phanères animaux. Bien qu'il s'agisse d'un domaine fascinant, personne n'a encore vraiment réussi à l'analyser adéquatement. Il a fallu compiler une quantité énorme de données pour être en mesure d'affirmer que ces protéines ne causent aucun dommage au système immunitaire. Notre organisme doit avoir une certaine résilience à ces protéines étrangères. »

Les Drs Gold et Tsoukas insistent sur les leçons à tirer de cette expérience. La plus importante, à leur avis, est la nécessité d'accroître les ressources humaines affectées aux recherches sur le SIDA. Au début, le Dr Tsoukas consacrait de 12 à 18 heures par jour à ses recherches et aux malades atteints du SIDA et donnait l'impression, selon le Dr Gold, d'être « plus mort que vif ». Récemment, la situation s'est quelque peu améliorée. Dans l'ensemble toutefois, la situation n'a essentiellement pas changé, même après huit ans.

« Encore aujourd'hui », selon le Dr Tsoukas « des chercheurs de tous les coins du pays hésitent beaucoup à effectuer des recherches fondamentales sur le SIDA. Seul un très petit nombre ont accepté de le faire. Du point de vue clinique, les problèmes sont nombreux. Nous devons obtenir l'engagement des autorités sanitaires provinciales qu'elles coopéreront à tout programme mis en œuvre à l'échelle nationale. Nous avons grandement besoin d'un réseau coordonné d'activités. De plus, nous n'avons pas suffisamment de malades pour mener un essai clinique valable. Nous ne pouvons nous limiter à Montréal ou à Toronto; le projet doit porter sur l'ensemble du pays. La mise sur pied d'un tel réseau tarde toutefois à se réaliser et nous avons de la difficulté à obtenir les autorisations nécessaires pour mener des projets en collaboration. Pour ce qui est des projets de moindre envergure, il n'y a tout simplement pas assez de médecins qui s'intéressent à ces malades. Dans certains hôpitaux, l'ampleur du problème dépasse maintenant leur capacité d'action.

Selon les Drs Gold et Tsoukas, l'absence de direction est à la base même de tous ces problèmes. Le Dr Tsoukas en attribue la cause au fait qu'« il n'y a pas suffisamment de gens en place dans les universités pour pousser les recherches dans ce domaine ».

Le Dr Gold s'exprime en des termes encore plus énergiques.

« Ce qu'il faut, dit-il, c'est que le gouvernement fédéral et les provinces déclarent le SIDA comme étant le principal problème de santé publique de notre époque. »

« Des chercheurs de tous les coins du pays hésitent beaucoup à effectuer des recherches fondamentales sur le SIDA. Seul un très petit nombre a accepté de le faire. Du point de vue clinique, les problèmes sont nombreux. Nous devons obtenir l'engagement des autorités sanitaires provinciales qu'elles coopéreront à tout programme mis en œuvre à l'échelle nationale. Nous avons grandement besoin d'un réseau coordonné d'activités. »

Les docteurs Chris Tsoukas et Philip Gold

À la recherche de meilleurs moyens

LE Dr NIGEL PHILLIPS DE MONTRÉAL SE SERT DE LIPOSOMES CHARGÉS D'AZT, VÉRITABLES BOMBES À RETARDEMENT CONTRE LES CELLULES INFECTÉES PAR LE VIH.

« Il doit sûrement être possible de trouver mieux. » Cette réflexion de Nigel Phillips lui est venue en pensant aux graves effets secondaires provoqués par le médicament administré aux personnes infectées par le VIH dans le but de prolonger leur vie. C'est également cette pensée qui l'a poussé à entreprendre des recherches dans un domaine qui promet de mener à la mise au point d'un traitement plus efficace et moins toxique.

Attaché de recherche à l'hôpital Général de Montréal, où il parcourt chaque jour des milles, de son laboratoire sur Côte-des-Neiges à son minuscule bureau situé au cinquième étage par l'entrée de l'avenue Cedar, Nigel Phillips est aussi professeur adjoint au département de médecine de l'université McGill. D'origine britannique, il détient un doctorat de l'université de Londres et a fait ses études postdoctorales à Cambridge.

Le médicament auquel il faisait référence est l'AZT (azidothymidine, maintenant connu sous le nom de zidovudine), l'agent anti-viral le plus utilisé pour traiter les personnes atteintes du SIDA; ce médicament ralentit la progression autrement inexorable du syndrome de l'immunodéficience acquise. Depuis 1988, l'AZT est également administré, à titre expérimental, aux personnes infectées par le VIH qui ne présentent encore aucun symptôme; dans ces derniers cas, le médicament semble retarder la manifestation du SIDA.

L'AZT est cependant un médicament très toxique; ses effets secondaires varient, des nausées à la perte d'appétit et à l'insomnie, aux complications pulmonaires et aux graves réactions toxiques avec d'autres médicaments. Plus important encore, ce médicament se loge dans la mœlle osseuse et bloque le processus de fabrication des globules rouges; il provoque donc chez certaines personnes une anémie telle que le traitement doit être interrompu.

L'AZT agit en ralentissant la réplication du virus. Pour ce faire, il doit s'introduire là où le virus est présent dans l'organisme, c'est-à-dire dans les macrophages (globules blancs présents dans les tissus qui englobent littéralement les virus et les bactéries qui s'introduisent dans l'organisme; ils n'agissent toutefois pas sur le VIH), dans les macrophages immatures, appelés monocytes (qui circulent dans le sang), ainsi que dans les lymphocytes T.

« Ce produit agit en quelque sorte comme une bombe à retardement. Nous introduisons un agent anti-viral à l'intérieur d'une cellule infectée... »

L'idée mise de l'avant par Nigel Phillips est de trouver un « meilleur moyen » d'administrer l'AZT, de manière à ce que celui-ci atteigne les cellules infectées sans pour autant s'attaquer à la mœlle osseuse; on préserverait ainsi l'effet anti-viral du médicament, tout en supprimant ses effets secondaires toxiques. Le véhicule qu'il a choisi pour ce faire est le liposome. Nigel Phillips connaît bien ce domaine, puisque, en dépit de son apparence jeune (il a 40 ans), il travaille sur l'utilisation des liposomes depuis près de 20 ans.

Les liposomes sont de minuscules vésicules sphériques d'eau. Au contact de l'eau, les lipides (molécules de gras) de l'organisme forment une membrane qui emprisonne l'eau. Les chercheurs tentent d'utiliser les liposomes pour diriger les médicaments vers les sites qui sont difficiles d'accès dans l'organisme. Encapsulés de cette façon, les médicaments peuvent être dirigés plus efficacement vers un organe précis et ils sont en outre moins susceptibles de provoquer des effets secondaires indésirables par leur interaction, chemin faisant, avec d'autres composantes de l'organisme. (Les liposomes sont aussi utilisés pour l'administration d'enzymes absentes chez certaines personnes; c'est d'ailleurs à cette fin que Nigel Phillips a commencé à utiliser les liposomes.) En outre, comme les liposomes ont tendance à éviter certains organes du corps, comme le cœur, les reins et le tube digestif, l'absorption de médicaments par ces organes diminue; les effets toxiques du médicament sont donc par le fait même réduits. Enfin, il est fréquent que les liposomes servent à l'administration de médicaments anticancéreux, car ces substances s'attaquent aussi souvent aux cellules saines de l'organisme.

Dans le cas de l'AZT, c'est la mœlle osseuse qu'il faut protéger. Or comme les liposomes ne pénètrent pas dans la mœlle osseuse, la toxicité de l'AZT encapsulé dans un liposome est fortement réduite. Là où l'AZT *doit* pénétrer, c'est à l'intérieur des cellules infectées par le VIH. Pour cibler ces cellules, Nigel Phillips a choisi d'utiliser des anticorps monoclonaux.

Les anticorps sont des protéines fabriquées par l'organisme pour lutter contre l'infection. Dès qu'une substance étrangère, par exemple un virus, pénètre dans l'organisme, le système immunitaire commence à fabriquer des anticorps dirigés spécifiquement contre cette substance pour la neutraliser. Les anticorps sont très spécifiques : ils correspondent parfaitement à la substance étrangère (l'antigène), de la même manière qu'une clé dans une serrure. Depuis quelques années, les scientifiques sont en mesure de fabriquer en laboratoire des anticorps « sur mesure » grâce aux techniques de génie génétique. Ils procèdent par clonage d'un anticorps spécifique, une opération qui consiste à fabriquer en quantité des copies identiques de l'anticorps. Une fois introduit dans l'organisme, l'anticorps monoclonal ainsi obtenu cherche l'antigène pour lequel il a été conçu et il le neutralise.

Les anticorps monoclonaux étant maintenant offerts dans le commerce, Nigel Phillips en a acheté quelques-uns dirigés contre la molécule CD4. Il s'agit d'une molécule présente à la surface du lymphocyte T, à laquelle se fixe le virus de l'immunodéficience humaine avant de pénétrer dans la cellule et de l'infecter. Nigel Phillips enduit ses liposomes de l'anticorps monoclonal dirigé contre cette molécule CD4.

Lorsqu'ils sont injectés dans l'organisme, les liposomes porteurs de la molécule CD4 et de l'AZT se dirigent naturellement vers les macrophages, les monocytes et les lymphocytes T et pénètrent dans ces cellules. Une fois à l'intérieur de la cellule, l'AZT entre en fonction, bloquant la réplication du virus de l'immunodéficience humaine et ralentissant par le fait même la propagation de l'infection.

« Ce produit agit en quelque sorte comme une bombe à retardement », précise Nigel Phillips. « Nous introduisons un agent anti-viral à l'intérieur d'une cellule infectée, ou susceptible d'être infectée, par le VIH. »

À la fin de l'été 1989, les travaux de Nigel Phillips n'étaient encore effectués que sur des souris; il planifiait toutefois déjà des essais cliniques sur des personnes infectées par le VIH, en collaboration avec le Dr Chris Tsoukas.

« Chris s'intéresse surtout aux aspects cliniques et moi aux techniques expérimentales et nous possédons tous deux beaucoup d'expérience », ajoute Nigel Phillips. « Il ne s'agira pas de notre premier essai clinique. »

Nigel Phillips parle de l'utilisation des liposomes comme de l'« application d'une technique pouvant être dirigée contre des cibles spécifiques à une maladie qui a pratiquement besoin d'une telle spécificité en raison de la toxicité des agents anti-viraux. »

Cette technique est particulièrement intéressante du fait qu'elle offre une possibilité de traitement à long terme contre l'infection par le VIH. Nigel Phillips croit en effet qu'en supprimant continuellement la propagation du VIH dans l'organisme des personnes infectées encore asymptomatiques, cette technique pourrait « presque être utilisée de façon prophylactique ». L'effet recherché serait en quelque sorte de « stériliser la population de lymphocytes avant qu'un grand nombre ne devienne infecté. »

« Je considère ce traitement comme un moyen de gagner du temps en attendant la mise au point d'un vaccin efficace. Ce traitement devra toutefois être appliqué dès le début de l'infection par le VIH, afin de réduire au minimum la prolifération du VIH et aussi d'éviter que la mœlle osseuse ne soit atteinte. »

Les cliniciens ont déjà commencé à administrer l'AZT à des fins prophylactiques à des personnes infectées par le VIH qui ne montrent encore aucun symptôme du SIDA; ils n'osent toutefois pas administrer de fortes doses à cause de la toxicité de ce médicament pour la mœlle osseuse. Selon Nigel Phillips, le fait de cibler les liposomes « pourrait permettre une thérapie plus efficace, car on pourrait ainsi administrer des doses beaucoup plus élevées d'AZT sans risque pour la mœlle osseuse. »

Au cours d'études antérieures sur l'utilisation des liposomes pour l'administration de stéroïdes à des personnes souffrant d'arthrite rhumatismale, il a constaté qu'une dose administrée par le biais de liposomes et équivalant entre un vingtième et un quarantième de la dose d'injection produirait le même effet thérapeutique, sans aucun effet secondaire.

L'utilisation des liposomes présente un autre avantage, qui tient à la possibilité de contrôler la libération de l'AZT sur une longue période. Les liposomes chargés d'AZT pénètrent dans les lymphocytes T, puis ils se décomposent lentement, en libérant le médicament.

« Voilà pourquoi je les compare à une bombe à retardement. Il s'agit de substances à libération lente. Il est en outre possible de varier la période de décomposition des liposomes; on peut en fabriquer qui se désintègrent immédiatement, ou encore après 24 heures, 48 heures ou 10 jours. Il s'agit tout simplement d'en modifier la composition. C'est un processus très, très simple. Il serait donc possible de fabriquer une série de liposomes qui se décomposeraient à intervalles différents. »

Nigel Phillips estime qu'un tel système qui contrôle la libération du médicament pourrait maîtriser presque indéfiniment l'infection par le VIH, à la condition toutefois que le traitement par l'AZT soit commencé assez tôt, « presque immédiatement après le diagnostic ». Si l'infection est trop répandue dans l'organisme, par exemple si elle a déjà atteint le système nerveux central, il pourrait alors être trop tard, car les liposomes ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

Un tel traitement, ajoute Nigel Phillips, « pourrait en outre donner le temps au vaccin d'agir. » Comme aucun vaccin efficace n'a encore été mis au point, on ignore combien de temps il faudrait à un vaccin pour entraîner l'immunisation. Nous savons toutefois qu'il faut parfois jusqu'à six mois avant d'obtenir l'effet recherché; c'est le cas notamment de certains vaccins contre des maladies tropicales.

« Notre objectif ultime est non seulement de fabriquer un agent anti-viral dirigé contre une cible spécifique, mais aussi de contrôler la libération de cette substance, par modification appropriée du liposome, de manière à maintenir pendant longtemps une concentration thérapeutique à l'intérieur des cellules. »

Qu'est-ce qui a poussé Nigel Phillips à entreprendre des recherches aussi complexes?

« Les liposomes sont extrêmement faciles à fabriquer et les substances qui les composent, les phospholipides, se retrouvent dans l'organisme humain. Chaque cellule de notre organisme est en effet entourée d'une couche de phospholipides qui forment la membrane cellulaire. Notre organisme peut donc traiter et décomposer ces substances et les risques de sous-produits toxiques ou de contaminants sont très faibles. »

« Cependant, ce qui m'a surtout incité à utiliser les liposomes est qu'il a été démontré que ces substances réduisent la toxicité d'un grand nombre de médicaments. Je m'intéresse principalement aux cellules du système réticulo-endothélial comme les macrophages. Or, fait intéressant à souligner, les liposomes choisissent naturellement les macrophages comme cibles. Il est donc très facile de cibler un médicament qui doit agir sur les macrophages; si un virus infecte les macrophages, il suffit d'utiliser des liposomes pour véhiculer le médicament.

Je prétends depuis toujours que la plupart des traitements antiviraux et anticancéreux devraient être ciblés, d'une part pour réduire leur toxicité et, d'autre part, parce que cette toxicité en limite l'utilisation. Nous disposons pour ce faire de deux approches : la première consiste à trouver des dérivés ou des analogues moins toxiques qui auraient le même effet spécifique, par exemple sur le virus. L'autre méthode vise à réduire la toxicité des produits en les dirigeant spécifiquement vers les cibles voulues. »

« La pensée de pouvoir diriger les substances vers des cibles précises est en fait ce qui me motive. Je trouve ce domaine fascinant. Je suis toujours surpris par ce qu'on

peut découvrir. A mon avis, l'accroissement de l'indice thérapeutique, c'est-à-dire le rapport entre l'effet bénéfique et l'effet toxique d'une substance, en la dirigeant vers une cible spécifique, est un domaine qui a malheureusement été négligé au cours des 20 aux 30 dernières années. »

Mais qu'est-ce qui, au départ, a incité Nigel Phillips à se diriger en sciences?

« Je suis un scientifique depuis l'âge de 12 ans et je n'ai cessé, depuis, d'utiliser une approche analytique. Cette décision n'a toutefois pas été consciente. Lorsque j'ai commencé mes études secondaires, nous avions le choix entre les arts ou les sciences; or, à cette époque, l'idée d'étudier le latin, le français ou autres sujets similaires m'horrifiait. J'ai donc choisi les sciences. »

Il ne partage plus cet avis aujourd'hui. Il dit même regretter de n'avoir pas pu faire les deux et aujourd'hui il apprend le latin par lui-même.

Pour le jeune Nigel Phillips, le choix à l'époque allait de soi.

« J'ai toujours aimé démonter et remonter les objets. Je recevais au moins trois trousses de chimie chaque année et je m'amusais à fabriquer des bombes fumigènes et puantes; j'embêtais tout le monde. Le fait de choisir la recherche scientifique n'a donc pas été pour moi une décision vraiment consciente. Je suppose qu'il s'agit d'une progression naturelle, presque logique. C'est ce domaine qui m'intéresse. Je me dis parfois que même si je n'avais pas à travailler pour gagner ma vie, je ferais quand même de la recherche. »

Nigel Phillips se rappelle qu'on lui ait demandé, lors d'entrevues pour un travail, à quoi il occupait ses loisirs. « En vérité, dit-il, aucun scientifique n'a de passe-temps. Pour un scientifique, travailler est un passe-temps. »

Le Dr Norman Camerman de Toronto étudie l'architecture moléculaire à la recherche de meilleurs agents de lutte contre le VIH.

Norman Camerman, de l'université de Toronto, est l'un des deux chercheurs qui forment sans doute l'équipe la plus inhabituelle dans le domaine des recherches sur le SIDA, puisque c'est son frère jumeau, Arthur Camerman de l'université de Washington à Seattle, qui la complète.

« Lorsque le SIDA a fait son apparition, il est devenu urgent de mettre au point des médicaments anti-SIDA. Il nous a alors semblé naturel d'examiner les médicaments qui présentaient un certain effet anti-VIH, afin de voir si nous pourrions en expliquer l'action au niveau moléculaire... »

Norman et Arthur ont tous deux fait leurs études universitaires et supérieures en chimie à l'université de la Colombie-Britannique. Aujourd'hui, Norman travaille au département de biochimie de l'université de Toronto et Arthur aux départements de médecine et de pharmacologie de l'université de Washington.

La nature même de leur projet de recherche en collaboration est inhabituelle, voire unique; celui-ci porte en effet sur l'architecture tridimensionnelle des molécules qui inhibent le développement du VIH. Ils espèrent ainsi déterminer les caractéristiques stéréochimiques qui contribuent à l'effet inhibiteur de ces molécules sur le VIH, de manière à pouvoir ensuite proposer des lignes directrices susceptibles d'intensifier cet effet et de mener à la mise au point de nouveaux médicaments contre le SIDA.

Des médicaments sur mesure

« Nous étudions des substances qui se sont avérées efficaces contre le SIDA cliniquement ou qui ont démontré une certaine efficacité contre le SIDA au cours d'essais précliniques », précise Norman Camerman.

Ces agents se répartissent en deux catégories principales. La première regroupe les composés qu'il qualifie d'analogues de nucléosides et qui ressemblent étroitement aux acides nucléiques qui composent le matériel génétique (ADN). Ces analogues inhiberaient le développement du VIH de l'une ou des deux façons suivantes : premièrement, en faisant concurrence aux nucléotides naturels, par leur fixation à la transcriptase inverse, l'enzyme grâce à laquelle le matériel génétique viral (ARN) peut s'intégrer à l'ADN de la cellule-cible. En prenant ainsi la place du nucléotide naturel, l'analogue l'empêche de se lier à l'enzyme et bloque ainsi le processus de réplication virale. Deuxièmement, à cause de l'étroite ressemblance entre l'analogue et un des nucléotides qui composent l'ADN (désoxythymidine), l'enzyme, qui ne peut faire la distinction entre les deux, incorpore l'analogue pour former un ADN aberrant, ce qui bloque également le processus de réplication virale. L'AZT, le médicament anti-VIH le plus utilisé, en est un exemple.

Le meilleur exemple de la deuxième catégorie de composés est la suramine, une substance utilisée au cours des années 1920 comme colorant organique puis utilisée pour protéger contre les trypanosomes qui causent la maladie du sommeil (trypanosomiase).

« Un belge du nom de de Clercq a découvert, il y a quelques années, que la suramine inhibait le développement des rétrovirus », ajoute Norman Camerman. « C'était avant la manifestation du SIDA. Aussi lorsque cette maladie est apparue, Robert Gallo et son équipe, informés de la découverte de de Clercq, ont fait l'essai de la suramine contre le VIH et ont constaté que cette substance était extrêmement efficace *in vitro*. Des essais cliniques effectués par la suite ont toutefois révélé que même si ce produit était virostatique, c'est à-dire qu'il inhibe le développement du virus, ses effets secondaires étaient trop toxiques. Cette substance semble en effet avoir un effet inhibiteur sur le système immunitaire, une réaction tout à fait à l'opposé de ce que l'on recherche. »

Bien que la suramine ne puisse être utilisée pour traiter les infections par le VIH, des analogues moins toxiques que ce produit pourraient s'avérer extrêmement utiles.

Les Camerman ont déterminé la structure tridimensionnelle de la suramine : ce n'est pas un analogue de nucléosides et cette substance n'agit pas comme l'AZT. Son effet inhibiteur sur le VIH serait dû semble-t-il à sa fixation au site d'amorce ou à un modèle de la transcriptase inverse.

Pour être activée, la transcriptase inverse a besoin d'un modèle, dans le cas présent une chaîne d'oligonucléotides, sur laquelle elle se fixe. Elle a aussi besoin d'un site d'amorce, une courte séquence d'oligonucléotides, à laquelle se grefferont les nucléotides qui formeront la molécule d'ADN viral.

« Nous croyons que la suramine se fixe au site d'amorce ou au modèle de la transcriptase inverse », ajoute Norman Camerman.

En fabriquant des cristaux de suramine puis en les examinant par cristallographie par diffraction de rayons X, les frères Camerman ont réussi à définir la structure tridimensionnelle de la suramine, une tâche qui fut longue et difficile.

« Nous nous sommes ensuite posé la question suivante : si la suramine agit en se liant au site d'amorce ou modèle de la transcriptase inverse, quelle est la molécule qui occupe normalement ce site; en d'autres termes, quelle molécule la suramine imite-t-elle? »

Se fondant sur l'hypothèse voulant que la molécule d'amorce est probablement une courte chaîne d'ADN ou d'ARN, ils ont ensuite choisi, parmi les nombreuses structures d'oligonucléotides (renfermant de 2 à 12 nucléotides et présentant habituellement une structure hélicoïdale) publiées, une structure à six nucléotides qu'ils ont comparée à la suramine, par superposition tridimensionnelle.

« Nous avons constaté que la suramine est en fait une molécule de type hélicoïdal, qui présente, tant sur le plan stéréochimique qu'au niveau de l'emplacement des groupements électro-négatifs, une étroite ressemblance avec le fragment de six nucléotides de l'ADN. Je crois que cette constatation nous permet d'expliquer, au niveau moléculaire, l'effet inhibiteur de la suramine sur la transcriptase inverse. »

La structure de la suramine venait d'être définie pour la première fois et c'était aussi la première fois, de l'avis de Camerman, que l'effet anti-VIH de cette substance était expliqué. Les conclusions de ces travaux ont été présentées lors d'une conférence et les auteurs préparent actuellement une publication sur le sujet.

« Ces résultats sont fort encourageants, car ils nous permettent d'aller de l'avant pour tenter de fabriquer des analogues de la suramine qui pourront se fixer de façon plus

sélective à la transcriptase inverse et réduiront sa capacité de se fixer aux enzymes qui fabriquent l'ADN dans les cellules normales », de préciser Norman Camerman.

La toxicité de la suramine vient de sa propension à se fixer de façon non sélective, autant au VIH qu'aux cellules normales. Aussi la toxicité de ce produit serait-elle grandement réduite et son efficacité thérapeutique fortement accrue si l'on réussissait à mettre au point un analogue de la suramine à action plus sélective.

Il a récemment été démontré que la suramine avait également un effet anticancéreux, de sorte que les conclusions de ces travaux pourraient ne pas seulement s'appliquer au VIH.

Les deux exemples précités, soit la suramine et l'AZT, illustrent la philosophie générale des frères Camerman.

« Nous tentons, depuis quelques années déjà, d'expliquer de façon rationnelle l'effet pharmacologique des molécules qui composent les médicaments, à partir des propriétés stéréochimiques de ces molécules », précise Norman Camerman.

« Nous examinons la structure de l'AZT et d'autres analogues de nucléosides et en comparons la structure tridimensionnelle entre eux et par rapport à d'autres substrats normaux, tant au niveau de leur conformation dans l'espace que de la répartition de ce que nous appelons les groupements fonctionnels; nous formulons ensuite des hypothèses sur le rôle que jouent ces groupements dans les propriétés biologiques du composé. Sur la base des informations recueillies, nous élaborons des lignes directrices susceptibles de mener à la conception et à la synthèse de nouveaux analogues. »

« Nous avons examiné certains analogues efficaces, comme l'AZT et la fluorodésoxythymidine, ainsi qu'un certain nombre d'analogues inefficaces, tels que la cyanodésoxythymidine, et, en comparant leur structure, en particulier la configuration spatiale et électronique de leurs groupements fonctionnels, nous sommes arrivés à définir les paramètres devant servir de base à la mise au point d'analogues de ce type. »

De l'avis de Norman, ni lui ni son frère n'ont éprouvé d'attrait inhabituel pour les sciences en bas âge.

« Nous réussissions tous deux très bien en classe, et ce dans tous les domaines; au cours de nos études secondaires et universitaires, nous nous sommes tout naturellement orientés vers les sciences qui nous semblaient alors le meilleur moyen d'apporter notre contribution et de réaliser des travaux importants. Nous étions davantage portés vers la chimie que la physique et c'est ce premier domaine que nous avons finalement choisi. Nous étions toutefois surtout intéressés par la chimie axée sur la biologie. »

Au moment de leurs études supérieures, la structure moléculaire était peu utilisée pour comprendre l'effet de base des médicaments; c'est alors que les jumeaux ont commencé à entreprendre des projets en chimie également axés sur la biologie et ils n'ont jamais cessé depuis.

La transition à la recherche sur le SIDA ne fut que la « continuation naturelle de nos travaux entrepris jusque là », conclut Norman.

« Lorsque le SIDA a fait son apparition, il est devenu urgent de mettre au point des médicaments anti-SIDA. Il nous a alors semblé naturel d'examiner les médicaments qui présentaient un certain effet anti-VIH, afin de voir si nous pourrions en expliquer l'action au niveau moléculaire et peut-être ensuite définir des lignes directrices susceptibles de mener à la mise au point d'agents nouveaux et plus efficaces. »

« Nous réussissions tous deux très bien en classe, et ce dans tous les domaines; au cours de nos études secondaires et universitaires, nous nous sommes tout naturellement orientés vers les sciences qui nous semblaient alors le meilleur moyen d'apporter notre contribution et de réaliser des travaux importants. »

Les macrophages, des réservoirs de l'infection

LE Dr MARK WAINBERG DE MONTRÉAL SUGGÈRE COMMENT LES STIMULER POUR QU'ILS RÉPONDENT MIEUX À L'ACTION ANTI-VIH DES MÉDICAMENTS.

Avant l'apparition du syndrome d'immunodéficience acquise, il est fort probable que la majorité des gens sans connaissances médicales n'avaient jamais entendu parler de lymphocytes ou de cellules T. Cependant, depuis que l'acronyme SIDA s'est introduit dans le langage quotidien, tous ceux qui se sont intéressés sérieusement à la question ont compris le rôle central que jouent ces cellules.

La même remarque générale s'applique sans doute aux macrophages — des charognards cellulaires qui s'attaquent aux micro-organismes envahisseurs (antigènes), et aux lymphocytes B qui fabriquent les anticorps contre les mêmes micro-organismes. Malgré cela, les chercheurs médicaux qui se penchent sur le SIDA eux-mêmes connaissent mal les interactions entre ces deux types de globules blancs et le VIH. Un de ceux qui tentent de remédier à la situation est Mark A. Wainberg, professeur de microbiologie et d'immunologie à l'université McGill et chercheur à l'institut Lady Davis, un organisme de recherche médicale affilié à l'hôpital général juif de Montréal — Sir Mortimer B. Davis.

« Tous ceux qui poursuivent des travaux sur le SIDA savent que le problème principal à l'origine de la maladie est l'infection des lymphocytes T auxiliaires par le virus, par l'entremise de leur récepteur (la molécule CD4), et la destruction subséquente de ces cellules », commente-t-il. « Pourtant, ces cellules ne sont pas les seules à être contaminées. Le problème n'est pas particulier aux lymphocytes T. De plus, bien que la maladie s'appelle syndrome de l'immunodéficience acquise, ses manifestations sont loin de se limiter au dérèglement du système immun. »

« Sans aucun doute les macrophages constituent une des cibles privilégiées du VIH-1[3]. En fait, de nombreuses indications révèlent maintenant que les macrophages sont les premières cellules à être touchées et qu'ils jouent un rôle primordial dans la propagation du VIH-1 à d'autres cellules de l'organisme, notamment les lymphocytes T, car les macrophages voyagent partout dans le corps et entrent en contact avec les lymphocytes. »

Puisque leur rôle est de nettoyer l'organisme, les macrophages s'attachent solidement au virus, mais contrairement aux lymphocytes T, qui meurent rapidement après avoir été infectés, les macrophages persistent très longtemps dans le corps et continuent à propager le virus. Il semble également que les macrophages soient capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et de contaminer les cellules du cerveau avec l'apparition subséquente des symptômes de troubles nerveux.

« Il est primordial que les chercheurs qui étudient le SIDA accordent la priorité à cet aspect et qu'on admette que le virus peut se reproduire dans des cellules très différentes... »

Par ailleurs, le VIH n'attaque pas tous les lymphocytes B : dans les cultures tissulaires du moins, il ne s'en prend qu'à ceux qui ont déjà été infectés par un autre micro-

organisme, le virus Epstein-Barr (VEB). Le VEB est responsable de la mononucléose infectieuse, mais il transforme aussi les lymphocytes B, il les rend « immortels » et leur permet de subsister dans le corps toute la vie durant. Pourtant, bon nombre de personnes infectées ne montreront jamais les symptômes de la mononucléose.

« L'infection ne diminue pas l'espérance de vie », d'expliquer Mark Wainberg, « mais le virus n'en reste pas moins là et continue de se reproduire et de transformer les lymphocytes B. En temps normal, le système immun garde la situation sous contrôle, en détruisant les lymphocytes B altérés. Toutefois, chez les personnes atteintes du SIDA, il peut arriver que le système immun ne fonctionne pas correctement. »

« Le VIH-1 infecte très facilement les lymphocytes B qui ont été transformés », reprend Mark Wainberg, « et peuvent ainsi donner un très grand nombre de particules virales. Il est donc possible que les lymphocytes B servent de réservoir de propagation du virus à travers l'organisme. »

Mark Wainberg et ses collègues aimeraient voir si les antiviraux comme l'AZT (azidothymidine ou zidovudine comme on dit aujourd'hui) inhibe la réplication du virus dans les macrophages et les lymphocytes B. En effet, si on sait depuis un certain temps déjà que l'AZT a cet effet sur les lymphocytes T, « avant nous, personne ne s'était demandé s'il agissait de la même façon sur les macrophages et les cellules B », précise-t-il.

Dans un article publié en juillet 1989, Mark Wainberg et son étudiant au doctorat Michel Tremblay ont montré que l'AZT et les médicaments analogues inhibent la réplication du VIH dans les lymphocytes B. Dans un autre document cependant, Mark Wainberg et un autre de ses étudiants, François Boulerice, révèlent que l'AZT est absolument inefficace avec les macrophages infectés par le virus.

« Ceci signifie que nous n'avons aucun médicament pour traiter les macrophages atteints par le virus », poursuit le scientifique. « Il est primordial que les chercheurs qui étudient le SIDA accordent la priorité à cet aspect et qu'on admette que le virus peut se reproduire dans des cellules très différentes, afin d'élaborer des stratégies thérapeutiques qui en tiendront compte et ne porteront pas que sur les lymphocytes T. »

Une manière éventuelle de le faire consisterait à tirer parti des connaissances actuelles sur l'expression des gènes chez les macrophages et les lymphocytes T. On sait par exemple qu'une des raisons pour lesquelles les macrophages ne ralentissent pas la réplication du VIH-1 est qu'ils libèrent très peu de thymidinekinase, un enzyme nécessaire au fonctionnement de l'AZT. Cet enzyme phosphoryle l'AZT, bref l'active.

« Si l'on pouvait amener les macrophages à synthétiser plus régulièrement l'enzyme, par un traitement quelconque, le médicament donnerait sans doute de meilleurs résultats », reprend Mark Wainberg. « Cette hypothèse est valable, car d'autres groupes de chercheurs des National Institutes of Health américains ont constaté que stimulés d'une certaine façon, les macrophages produisent plus de thymidinekinase et répondent mieux à l'action antivirale de l'AZT. Ces recherches méritent d'être poursuivies. »

Mark Wainberg souligne que la transition entre ses travaux initiaux et le SIDA s'est faite naturellement, comme pour beaucoup de ses collègues canadiens, quand la maladie a fait son apparition dans le monde.

« Avant l'arrivée du SIDA, toute mon attention de chercheur médical était tournée sur l'induction de tumeurs chez les animaux par les rétrovirus. Plus précisément, je voulais trouver comment le système immun se défendait contre ces tumeurs. Mon travail portait sur des poulets infectés par le virus du sarcome de Rous (le second virus oncogène à avoir été découvert chez les animaux, en 1911, le premier étant celui de la leucose aviaire, qui s'attaque également au poulet). Une des premières choses que j'ai notées est que les tumeurs causées par les rétrovirus suppriment toute réaction immune chez l'animal. »

Pour en savoir plus sur la biologie moléculaire des rétrovirus, Mark Wainberg décida en 1980 de prendre une année sabbatique et de travailler au laboratoire de Robert Gallo, aux National Institutes of Health des États-Unis[4]. Un an environ après être revenu au Canada pour reprendre ses travaux sur la suppression de la réaction immune par les rétrovirus, « j'ai entendu parler de cette étrange maladie qui entraînait l'immunodéficience, mais présentait toutes les caractéristiques d'une virose. »

Quand Mark Wainberg a appris qu'il existait de fortes présomptions pour que le SIDA soit causé par un virus, il s'est fait la réflexion suivante : « Voici une maladie qui cadre parfaitement avec ce qui m'intéresse depuis tant d'années... C'est pourquoi nous avons décidé de lui accorder pratiquement toute notre attention. »

Le laboratoire de Mark Wainberg a donc eu le privilège d'être le premier au Canada à cultiver le VIH et à procéder à des expériences sur le nouveau virus. Les premiers résultats de ces travaux ont été rendus publics en 1985.

« Nous avons eu la chance d'avoir accès dès le début à un laboratoire à isolement biologique P-3 financé par le gouvernement fédéral », reprend-t-il[5] Le travail avec des micro-organismes aussi dangereux doit se faire dans l'isolement le plus complet.

Né à Montréal, Mark Wainberg a terminé un baccalauréat en sciences à l'université McGill et un doctorat en microbiologie et immunologie à l'université Columbia. Sa thèse de doctorat portait en grande partie sur les virus de la famille de la grippe. Après avoir obtenu son doctorat en 1972, il a poursuivi des recherches postdoctorales sur l'immunologie cellulaire pendant deux ans à l'université hébraïque de Jérusalem (Israël). Depuis 1974, il travaille à l'institut Lady Davis de Montréal et à l'université McGill.

Mark Wainberg voulait d'abord devenir médecin, mais avec le temps, il a compris que l'aspect scientifique de la médecine l'intéressait plus que son aspect thérapeutique.

« Il m'arrive de regretter ma décision », sourit-il. « Avoir les lettres M.D. inscrites après son nom n'est pas dépourvu d'utilité lorsqu'on poursuit des recherches dans un domaine proche de la médecine clinique. »

Quoi qu'il en soit, Mark Wainberg s'estime très heureux et fort honoré de pouvoir participer à la recherche sur le SIDA et est persuadé que cela pourrait avoir son importance dans l'incidence de cette maladie sur l'humanité.

« Nous devons encourager à tout prix d'autres brillants étudiants à se lancer dans la recherche sur le SIDA pour que le Canada crée le réservoir de chercheurs qui nous permettra de juguler ce fléau. Je ne pense pas que nous soyons parvenus à attirer un nombre suffisant d'étudiants de talent dans ce domaine. »

Pourquoi?

« Certaines personnes ont peur d'entrer en contact avec le virus. Le SIDA entraîne des réactions émotives de toutes sortes, c'est compréhensible, même si cette peur est illogique. Par ailleurs, beaucoup de scientifiques de valeur s'intéressent à d'autres problèmes qu'ils jugent très importants eux aussi. Les chercheurs qui essaient de trouver le moyen de guérir le cancer, la dystrophie musculaire ou la sclérose en plaques n'abandonneront pas leurs travaux pour étudier le SIDA s'ils pensent être sur la bonne voie: Cette attitude est tout à fait justifiable. »

Pourtant, un troisième facteur tient quelques chercheurs à l'écart du SIDA : l'impression qu'on trouvera rapidement un remède à la maladie. Les chercheurs hésitent à s'attaquer à un problème qu'ils jugent éphémère.

« Les gens semblent désormais admettre largement que le SIDA ne disparaîtra pas de sitôt et que cette maladie ne sera sans doute pas la dernière à être attribuée à un rétrovirus humain. A mon avis, nous venons d'assister à la naissance de la rétrovirologie humaine et avec les ans, nous constaterons que d'autres rétrovirus sont à l'origine de maladies importantes. Plusieurs équipes scientifiques tentent d'ores et déjà d'établir un lien entre certains rétrovirus et des maladies comme la sclérose en plaques, une affection qui nous laisse perplexes. »

Selon Mark Wainberg, le Canada devrait donc avant tout encourager les étudiants à se lancer dans la recherche médicale et à considérer le SIDA comme une priorité.

[3] Deux virus responsables de l'immunodéficience humaine ont été identifiés : il s'agit du VIH-1 et du VIH-2. Le premier semble être la cause de la plupart des cas en Amérique du nord, en Europe, en Afrique centrale, orientale et du Sud et dans les Caraïbes; tandis que le VIH-2 est plus répandu en Afrique occidentale, mais se retrouve aussi ailleurs.

[4] On doit la découverte du rétrovirus humain, en 1980, le virus lymphotrope des lymphocytes T humains de type I (HTLV-I) à Robert Gallo. Celui-ci découvrit également le virus du SIDA auquel il donna le nom de HTLV-III en 1983, la même année où les scientifiques français François Barré-Sinoussi, Jean-Claude Chermann et Luc Montagnier identifiaient le VIH qu'ils baptisèrent virus associé à la lymphadénopathie ou LAV. Le terme du virus de l'immunodéficience humaine ou VIH fut retenu en 1986 par un comité international sur la taxonomie des virus.

[5] Par l'entremise du Programme national de recherche et de développement en matière de santé (PNRDS).

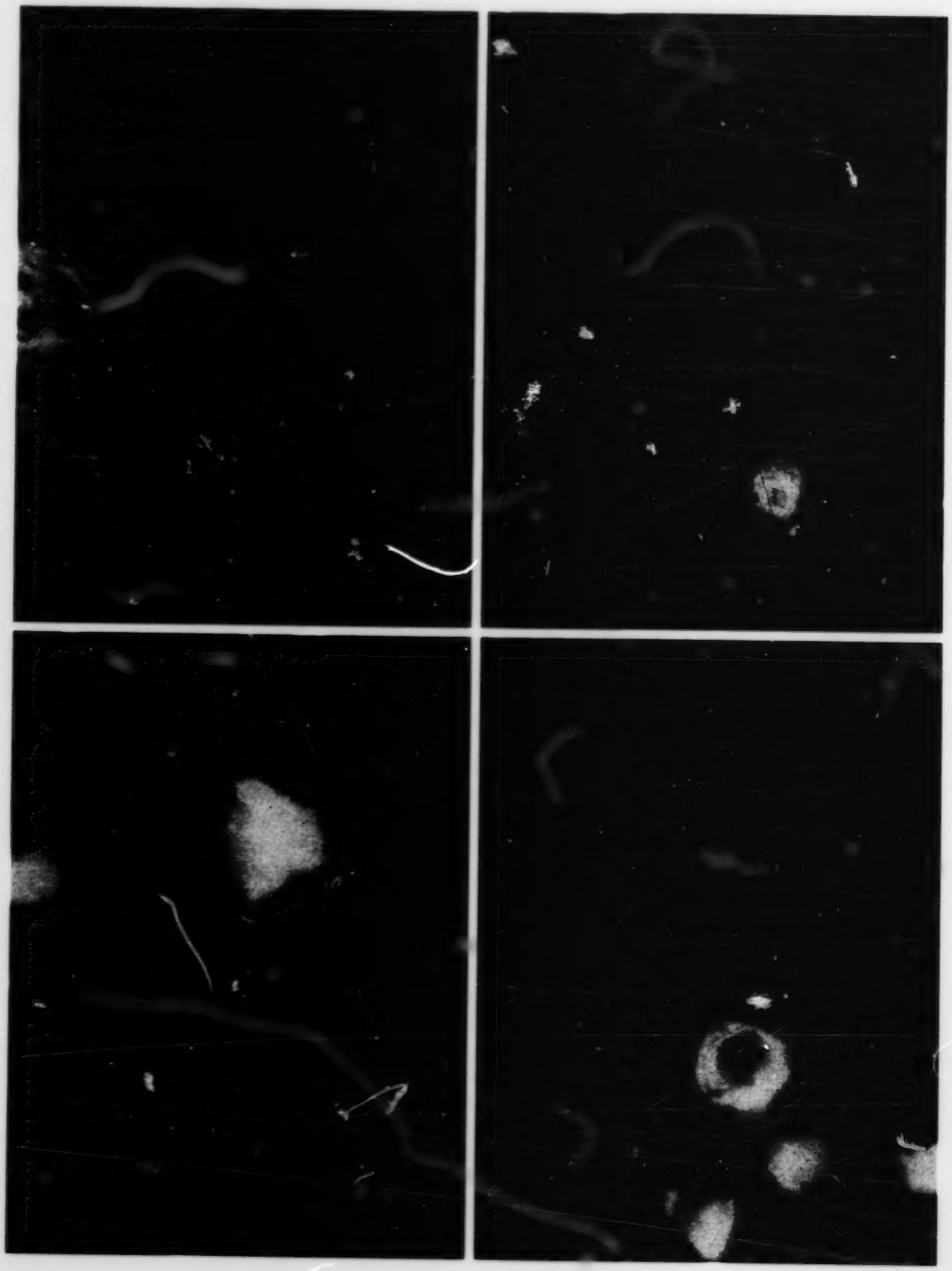
Par ses travaux, le Dr Rafick-Pierre Sekaly de Montréal tente de bloquer le couplage du VIH aux cellules de l'organisme sans en altérer la fonction immune.

Une des façons dont les chercheurs médicaux espèrent enrayer la progression de l'infection par le VIH chez les personnes séropositives consiste à empêcher la fixation du virus aux lymphocytes T.

De meilleurs inhibiteurs

En effet, le virus s'attache à la molécule CD4 du lymphocyte T (grâce à une protéine de son enveloppe appelée gp120). La stratégie vise à intercepter les virus qui circulent librement dans le sang au moyen de « leurres », des récepteurs CD4 créés en laboratoire par la technique de recombinaison de l'ADN. Une fois attaché à ces molécules artificielles et solubles qui voyagent dans le sang, le virus ne peut plus se fixer au site correspondant des lymphocytes T. Ce faisant, on espère encombrer les sites du VIH susceptibles d'adhérer aux lymphocytes et ainsi réduire le nombre de particules virales en mesure d'infecter les cellules qui portent le récepteur CD4.

« J'ai procédé à ce choix après m'être inscrit en médecine, quand j'ai compris que je n'étais pas fait pour être médecin, mais chercheur. La profession médicale laisse très peu de place à l'innovation. Or, je dois satisfaire ma curiosité: c'est plus fort que moi. »



La tâche des chercheurs est néanmoins compliquée par le fait que, pense-t-on, le groupe CD4 interagit avec d'autres molécules du corps appelées molécules de classe II du système majeur d'histocompatibilité (MHC). Les MHC jouent un rôle déterminant dans la réaction immune normale de l'organisme, car elles mobilisent un grand nombre de lymphocytes T, les « généraux » de notre armée de défense immunologique. Il faut éviter que l'inoculation des molécules CD4 créées en laboratoire pour inhiber le VIH perturbe le fonctionnement normal du système immun. On craint en effet que les molécules CD4 solubles mobilisent trop de lymphocytes T et que ces derniers ne soient plus assez nombreux pour combattre d'autres infections.

Rafick-Pierre Sekaly, de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, et ses collègues ont tenté de préciser la partie de la molécule CD4 sur laquelle se fixe les MHC et celle à laquelle s'attache la protéine gp120 du VIH. Ils essaient également de voir s'il existe des relations entre les deux. Ils ont ainsi constaté que si les deux sites se chevauchent partiellement, il s'agit bien de deux marqueurs distincts, de telle sorte qu'on pourrait créer une molécule CD4 qui immobiliserait le VIH sans que la réaction immune normale de l'organisme s'en trouve modifiée.

« Les résultats de nos expériences nous laissent espérer qu'il est possible de concevoir des inhibiteurs très précis qui bloqueront le couplage du CD4 et de la protéine gp120 sans altérer la fonction immune », explique-t-il.

« En collaboration avec Genentech (une entreprise américaine), nous travaillons maintenant à une version beaucoup plus petite de la CD4 soluble qui ne comprendrait que les séquences de la molécule CD4 sur lesquelles se fixe le VIH. Il restera à déterminer si ces séquences peuvent inhiber l'attachement du virus. On parle ici de peptides, de minuscules molécules composées de 10 à 15 acides aminés. »

Les collaborateurs de Rafick-Pierre Sekaly poursuivent leurs expériences depuis dix-huit mois. Ils tentent actuellement de voir si la réaction *in vitro* peut être reproduite *in vivo* et utilisent pour cela une souris « transgénique », à savoir un animal au génome duquel on a incorporé un gène humain. Les chercheurs s'attendent à obtenir des résultats au cours des quelques prochains mois. Il s'agit d'un secteur de recherche où la concurrence est vive : au moins deux ou trois groupes américains et un groupe européen s'y intéressent également.

En plus de leurs répercussions éventuelles sur la thérapie des personnes infectées par le VIH de ralentir la propagation du VIH dans l'organisme, les résultats des recherches pourraient trouver application dans la fabrication de vaccins antiviraux. Ces vaccins doivent être conçus de telle manière qu'ils n'ont aucun effet secondaire sur le système immun des personnes qui le reçoivent. Si la protéine gp120, comme les travaux de Rafick-Pierre Sekaly l'ont montré, imite la réaction immune normale du corps, dans un vaccin, elle pourrait déclencher toutes sortes de fausses alarmes et empêcher l'organisme de réagir aux infections normales.

« On s'en sert déjà dans des vaccins expérimentaux », poursuit-il, « mais je crains néanmoins que ceux-ci aient un effet désastreux sur le système. L'idéal serait de briser la protéine gp120 en fragments si petits qu'ils ne pourraient engendrer de réaction immune indésirable. »

« Je me suis finalement rendu compte que ce n'était pas la pratique de la médecine qui m'intéressait, mais bien la science. J'ai donc bifurqué pour faire une maîtrise en immunologie à Montréal puis un doctorat à Lausanne en Suisse avant d'entreprendre des études postdoctorales aux National Institutes of Health des États-Unis. »

L'intérêt de Rafick-Pierre Sekaly pour la recherche sur le SIDA est né de ses travaux antérieurs sur les réactions entre les MHC et les marqueurs CD4. Comme la molécule CD4 sert également de récepteur au VIH, la transition s'est faite naturellement.

« Il m'est apparu évident que le travail que je poursuivais sur les CD4/MHC finirait par toucher le VIH », ajoute-t-il.

Au départ, Rafick-Pierre Sekaly n'avait pas pensé à la recherche médicale : il voulait devenir omnipraticien.

« Je me suis finalement rendu compte que ce n'était pas la pratique de la médecine qui m'intéressait, mais bien la science. J'ai donc bifurqué pour faire une maîtrise en immunologie à Montréal puis un doctorat à Lausanne en Suisse avant d'entreprendre des études postdoctorales aux National Institutes of Health des États-Unis. »

La curiosité et la créativité sont ses deux motivations.

« J'ai procédé à ce choix après m'être inscrit en médecine, quand j'ai compris que je n'étais pas fait pour être médecin, mais chercheur. La profession médicale laisse très peu de place à l'innovation. Or, je dois satisfaire ma curiosité : c'est plus fort que moi. »

Le Dr C.Y. Kang d'Ottawa se sert des cellules d'insectes pour fabriquer en grandes quantités les anti-gènes nécessaires à la préparation d'un vaccin anti-VIH.

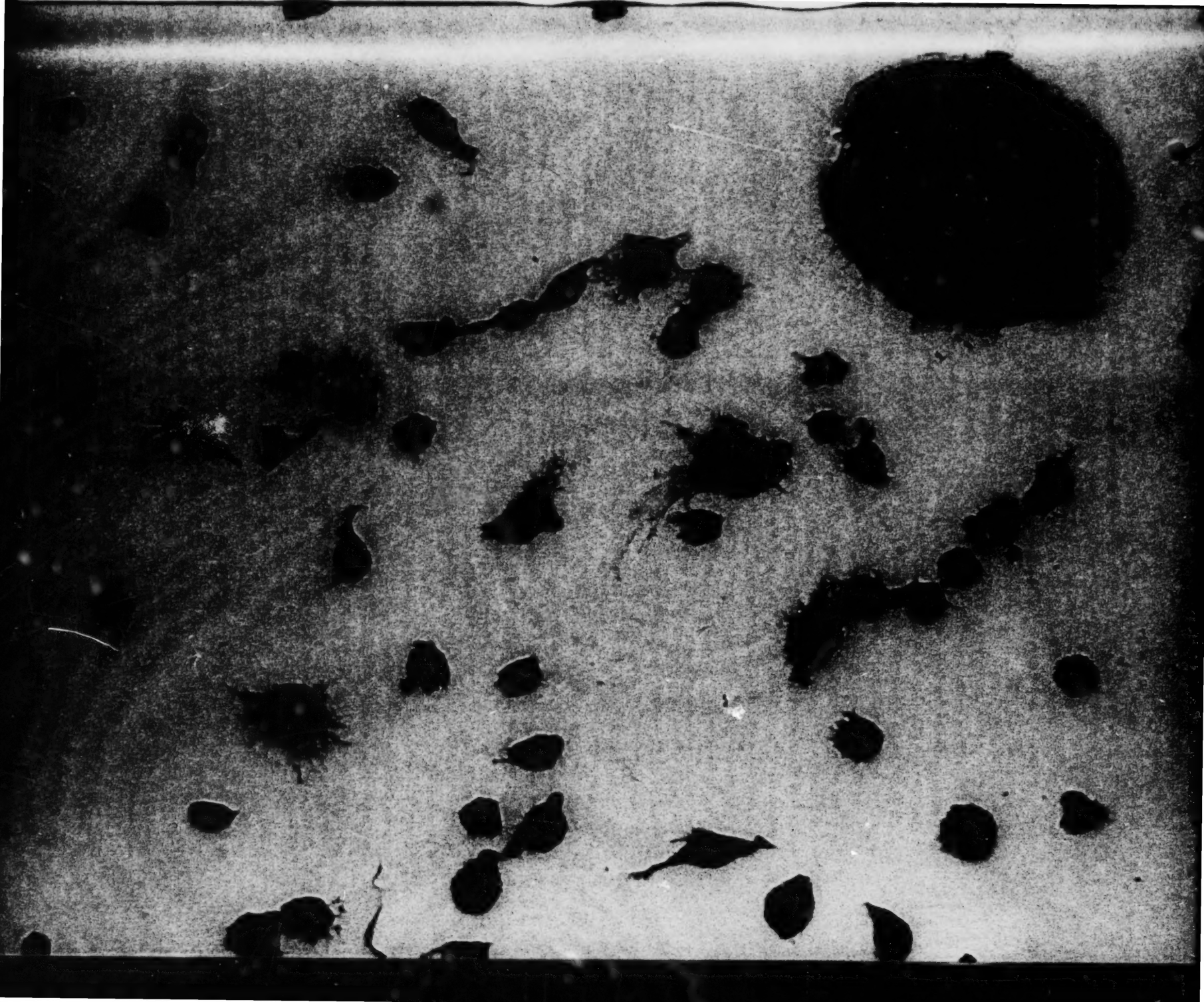
Il existe des vaccins pour nous protéger contre la poliomyélite, la rougeole, la grippe et un grand nombre d'autres maladies virales. Pourquoi alors semble-t-il si difficile de mettre au point un vaccin contre le VIH, le virus responsable du SIDA?

« En fait, j'hésitais beaucoup à orienter mes travaux sur le VIH, car je ne voulais pas être pris dans le même engrenage que tous les autres chercheurs. En tant que rétrovirologiste, je me suis toutefois senti obligé d'entreprendre des recherches sur le SIDA. »

Les raisons de cette difficulté sont nombreuses et tiennent, pour la plupart, à la nature fortement inhabituelle du virus de l'immunodéficience humaine. Cependant, avant d'examiner certaines de ces causes, revoyons d'abord comment agit le vaccin.

Le vaccin stimule le système immunitaire de l'organisme afin que celui-ci réagisse à la présence d'une particule étrangère tel un virus. On introduit pour ce faire une substance étrangère dans l'organisme, que le système immunitaire reconnaît comme étant l'agent pathogène alors qu'il s'agit en fait d'une substance inoffensive. Dans le cas du vaccin contre la poliomyélite, par exemple, on utilise un vaccin à virus tué ou un vaccin vivant atténué.

Des chenilles, fabriques d'antigènes



Toutefois, l'on ne peut pas utiliser, en toute sécurité, un vaccin vivant atténué comme vaccin anti-VIH. Personne ne voudrait servir de cobaye à l'administration d'une forme vivante atténuée du virus de l'immunodéficience humaine, de peur qu'il ne soit pas suffisamment atténué et qu'il provoque lui-même l'infection.

Pour ce qui est du vaccin à virus tué, sa production nécessiterait des quantités énormes de VIH, ce qui présenterait des risques inacceptables pour les personnes participant à sa préparation. De plus, un vaccin anti-VIH fait à partir de virus tué ne contiendrait pas toutes les protéines virales nécessaires à son fonctionnement.

Heureusement, les techniques modernes de génie génétique nous permettent de pallier ces problèmes. Il est maintenant possible d'isoler les gènes du VIH qui dirigent la production des protéines virales et de les produire ensuite en grandes quantités en laboratoire. Ces protéines peuvent ensuite être introduites dans l'organisme sous forme de vaccin pour provoquer la réponse immunitaire souhaitée; comme ces protéines ne représentent qu'une partie du virus, elles ne sont pas elles-mêmes infectieuses.

Il reste cependant de grandes difficultés à surmonter avant de pouvoir produire un vaccin anti-VIH qui soit à la fois efficace et sans danger. Au nombre de ces difficultés, mentionnons les suivantes :

- Certains gènes du VIH peuvent subir des mutations rapides et répétées. Il est donc difficile, pour les anticorps fabriqués par le système immunitaire contre une souche spécifique, de reconnaître d'autres souches dérivées par mutation.
- Il n'existe aucun modèle animal approprié qui permette d'évaluer facilement l'efficacité d'un vaccin contre le SIDA.
- Personne ne connaît la durée de la période de latence du VIH. Il est donc difficile pour les chercheurs de déterminer combien de temps ils doivent attendre avant de pouvoir conclure de l'efficacité d'un vaccin expérimental.

En dépit de ces difficultés, un grand nombre de chercheurs poursuivent leurs travaux en vue de trouver un vaccin contre le VIH. Ainsi, plus de 20 projets de cette nature sont actuellement en cours dans les différents coins du globe. Un de ces projets qui semble prometteur est celui mené par une équipe canadienne, sous la direction du Dr C.-Yong Kang, de la faculté de médecine de l'université d'Ottawa.

L'idée à la base de l'utilisation de vaccins anti-VIH est d'introduire certaines parties du virus (les protéines virales) dans l'organisme afin de l'inciter à réagir comme s'il s'agissait du virus lui-même. En d'autres termes, il faut amener l'organisme à produire des anticorps dirigés contre les protéines. Deux vaccins expérimentaux, qui ont été approuvés par la U.S. Food and Drug Administration pour des essais sur des humains, renferment une glycoprotéine (un antigène) à la surface du VIH, laquelle doit déclencher la production d'anticorps dirigés contre le virus. Il n'est pas certain toutefois qu'un tel vaccin soit efficace, car certaines personnes asymptomatiques et infectées par le VIH ont déjà un niveau adéquat d'anticorps dirigés contre les protéines de surface; malgré cela, elles finissent par contracter le SIDA.

L'objectif du Dr Kang est de produire un vaccin qui ne renferme pas seulement les protéines exprimées à la surface du virus, mais aussi celles présentes à l'intérieur (noyau) du virus, qui sont responsables de sa réplication et de son assemblage, ainsi que d'autres protéines de régulation qui en contrôlent sa production. Une telle approche devrait fournir d'autres outils de défense outre ceux résultant de l'utilisation d'un vaccin constitué uniquement de protéines de surface. Bien qu'on ne sache pas encore exactement *comment* acquérir une telle protection, on *sait* toutefois que les protéines du noyau d'autres virus offrent une protection; c'est le cas notamment des virus contre la rougeole, l'hépatite humaine B et la grippe.

Les protéines de surface, du noyau et de régulation nécessaires à la fabrication du vaccin du Dr Kang sont obtenues par des techniques de génie génétique moléculaire appliquées à un système nouveau qui se fonde sur l'utilisation d'un virus qui contamine les insectes, le baculovirus.

Dans un tel système, on remplace un gène spécifique (la polyédrine) du baculovirus par les gènes du VIH qui dirigent la production des protéines recherchées. Le baculovirus ainsi modifié est ensuite inoculé dans les cellules de chenilles. Ces dernières deviennent ainsi des usines miniatures de protéines, fabriquant en grandes quantités les protéines nécessaires à la préparation du vaccin. En remplaçant par des chenilles les installations de fermentation habituelles très coûteuses pour les cultures virales, il est possible de réduire considérablement les coûts de production. Le système de production d'antigènes par les chenilles a été mis au point en collaboration avec le Institute of Virology, à Oxford, en Angleterre.

À l'origine, le principal problème venait du fait « qu'en introduisant deux différents gènes dans le baculovirus, il arrivait parfois qu'un de ces gènes produise une très grande quantité de protéines et que l'autre en produise très peu, précise le Dr Kang. Or, l'utilisation de la biotechnologie vise avant tout à fabriquer les protéines recherchées en grandes quantités ». Son équipe a trouvé toutefois une solution à ce problème au début de 1989. Aujourd'hui, bien que le baculovirus utilisé soit fondé sur une technique mise au point aux États-Unis, les améliorations qui lui ont été apportées par l'équipe de l'université d'Ottawa en font un système unique.

L'objectif visé par l'équipe du Dr Kang est de réunir en un même vaccin un certain nombre de protéines du VIH et de leur permettre de se combiner pour provoquer une réaction anti-VIH en quatre étapes. Le Dr Kang parle de ces quatre stades comme de « barrages » qui inhiberaient de différentes façons l'interaction entre le virus et la cellule-hôte.

Le premier « barrage » vise à empêcher la fixation du virus à la cellule-hôte; en effet, si le virus ne peut se fixer à la cellule, il ne pourra pas non plus y pénétrer et ne pourra donc l'infecter. Le vaccin aurait pour effet d'inhiber la fixation du virus (par le biais de sa protéine d'enveloppe gp120) à la molécule CD4 exprimée à la surface externe des lymphocytes T4, des monocytes ou des macrophages.

Si le virus réussit à échapper à ce premier barrage et à s'introduire dans la cellule, par exemple, par transmission de cellule à cellule, il aurait alors à faire face à un deuxième barrage. Pour infecter une cellule, les gènes du virus doivent s'unir à ceux de la cellule. Or le VIH est un rétrovirus, c'est-à-dire un virus dont l'information génétique se propage à la cellule infectée à l'« inverse » des autres virus; les gènes du virus sont contenus dans l'ARN (acide ribonucléique), alors que les gènes humains sont présents dans l'ADN (acide désoxyribonucléique). Le virus ne peut donc pas transmettre son matériel génétique directement à la cellule, mais a besoin pour ce faire d'un intermédiaire. C'est ici qu'entre en jeu la transcriptase inverse, une enzyme qui copie l'ARN viral sous forme d'ADN. Le vaccin viserait à bloquer ce processus de transcription.

Le troisième barrage aurait un effet inhibiteur sur les protéines de régulation nécessaires à la réplication du virus. Enfin, le quatrième barrage agirait au niveau de l'assemblage du virus.

Le vaccin du Dr Kang présente un grand avantage potentiel par rapport aux autres vaccins à l'étude. Ainsi, non seulement pourrait-il être utilisé comme les vaccins traditionnels, c'est-à-dire pour prévenir dans un premier temps l'infection par le VIH, mais il pourrait également être administré aux personnes *infectées* encore asymptomatiques. Ces personnes pourraient, espère-t-on, demeurer asymptomatiques toute leur vie, car le vaccin stimulerait leur système immunitaire encore en état de fonctionner, lequel continuerait de produire des anticorps. Il pourrait également s'avérer possible de *guérir* l'infection par le VIH en éliminant toutes les cellules infectées de l'organisme; les lymphocytes T ont en effet une durée de vie limitée et le vaccin empêcherait toute *nouvelle* infection.

« Avec un taux élevé d'anticorps en circulation dirigés contre toutes les protéines du VIH et, grâce à l'effet des lymphocytes T cytotoxiques, les malades asymptomatiques pourraient ne pas contracter le SIDA. Nous savons qu'il y a des milliers de personnes infectées par le VIH, bien que certaines d'entre elles l'ignorent encore. »

Une fois le vaccin mis au point, il sera testé sur des animaux de laboratoire pour voir s'il stimule la production d'anticorps. Des essais sur des volontaires humains suivront.

Tel qu'indiqué auparavant, deux souches différentes du VIH ont été isolées chez l'homme, soit le VIH-1 et le VIH-2; ce qui veut dire qu'il faut en tenir compte dans la mise au point de tout vaccin potentiel.

« Il est très difficile d'évaluer l'efficacité d'un vaccin anti-VIH-1, car nous ne disposons pas de modèle animal approprié, précise le Dr Kang. En outre, comme le SIDA prend beaucoup de temps avant de se manifester, il faudrait peut-être dix ans ou plus pour juger de l'efficacité du vaccin. »

En attendant, les chercheurs peuvent toutefois évaluer l'effet du vaccin sur la production d'anticorps.

« Nous avons des modèles animaux pour le VIH-2, ajoute le Dr Kang, et nous utiliserons la même stratégie pour cette souche du virus. Nous fabriquons actuellement les antigènes du VIH-2 et, lorsque nous aurons produit toutes les protéines du VIH-2, nous immuniserons des singes macaques, puis nous leur administrerons le VIH-2 vivant ou le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) afin d'être certain qu'ils sont protégés par le vaccin. (Le VIH-2 étant étroitement apparenté au SIV, on s'attend à ce que la vaccination contre le VIH-2 soit également efficace contre le SIV.) Si nous arrivons à établir ces faits, nous pourrons ensuite obtenir, par extrapolation, les résultats s'appliquant au vaccin anti-VIH-1. »

Jusqu'à maintenant, l'équipe du Dr Kang a réussi à produire tous les antigènes du VIH-1 au moyen du nouveau système de baculovirus et elle avait réussi, en septembre 1989, à produire le premier antigène du VIH-2. Les essais visant à évaluer l'action immunologique du vaccin anti-VIH-2 chez les singes pourraient être terminés d'ici deux ans; il faudra toutefois plus de temps pour déterminer si le vaccin offre une protection complète contre la maladie.

Le Dr Kang a une formation en sciences vétérinaires, qu'il a acquise au Danemark où il s'est rendu en quittant son pays d'origine, la Corée. Arrivé au Canada en 1966, il commença à travailler en virologie pour les laboratoires de recherche médicale Connaught de l'université de Toronto.

« Le milieu des années 1960 marqua la naissance de la biologie moléculaire », rappelle le Dr Kang. « J'ai alors décidé de me diriger dans ce domaine, après avoir constaté les innombrables applications potentielles de la biologie moléculaire à la virologie. Je fais partie de la première génération des spécialistes en virologie moléculaire. »

En 1968, le Dr Kang commençait son doctorat en virologie à l'université McMaster, sous la direction de Ludvik Prevec. A cette époque, l'université McMaster était l'un des quelques centres à offrir un tel programme au Canada. Le Dr Kang a obtenu son doctorat en 1971, après avoir publié cinq articles importants durant ses trois années d'études.

« La découverte de la transcriptase inverse par Howard Temin, spécialiste en rétrovirologie, fut l'événement marquant de 1970. J'ai demandé à ce chercheur si je pouvais faire des études postdoctorales sous sa direction et il a accepté. En 1971, j'entrais au laboratoire de Howard Temin, pour y entreprendre des études en rétrovirologie. »

Jusque là, le « dogme accepté » en biologie était que le transfert de l'information génétique dans les organismes vivants était unidirectionnel, c'est-à-dire de l'ADN à l'ARN aux protéines.

« La découverte de la transcriptase inverse est venue réfuter ce dogme établi, en démontrant que l'information génétique pouvait être transférée de l'ARN à l'ADN, soit en sens inverse, d'où le nom de transcriptase inverse. Cette découverte a véritablement révolutionné les travaux de recombinaison génétique. »

« En fait, les théories actuelles de génie génétique reposent sur deux éléments fondamentaux, le premier étant la découverte de la transcriptase inverse et le deuxième, celle des enzymes de restriction qui peuvent reconnaître des sites spécifiques de l'ADN et les couper. Sans ces deux découvertes, il nous aurait été impossible de manipuler les gènes. Du point de vue du génie génétique, il s'agit là des deux plus importantes découvertes. »

Une fois engagé dans le domaine de la rétrovirologie, la transition au VIH (lui-même un rétrovirus) s'est fait presque naturellement. Le Dr Kang précise toutefois ce qui suit :

« En fait, j'hésitais beaucoup à orienter mes travaux sur le VIH, car je ne voulais pas être pris dans le même engrenage que tous les autres chercheurs. En tant que rétrovirologiste, je me suis toutefois senti obligé d'entreprendre des recherches sur le SIDA. »

L'intérêt du Dr Kang pour la science remonte à son enfance. Il aimait, à l'époque, démonter des radios et des tourne-disques mis au rebut, pour ensuite les remonter et les réparer.

« J'ai toujours été fasciné par la façon dont les choses fonctionnent, ajoute-t-il. Lorsque j'étais en septième année, j'ai hérité de la montre de mon père. Me sachant très curieux, mon père ouvrit l'arrière de la montre pour me montrer ce qu'elle renfermait à l'intérieur. Il me dit alors : voilà comment cette montre est faite. Regarde bien et ne l'ouvre jamais plus. »

Yong Kang n'a jamais ouvert cette montre depuis. Au cours des années qui ont suivi, toutefois, il n'a pu résister au désir de décomposer les génomes des organismes vivants pour tenter d'en découvrir le mode de fonctionnement.

« Lorsque j'étais en septième année, j'ai hérité de la montre de mon père. Me sachant très curieux, mon père ouvrit l'arrière de la montre pour me montrer ce qu'elle renfermait à l'intérieur. Il me dit alors : voilà comment cette montre est faite. Regarde bien et ne l'ouvre jamais plus. »

Créer un vaccin anti-VIH

Les docteurs Ludvik Prevec, Kenneth Rosenthal et Frank Graham d'Hamilton travaillent avec un adénovirus largement inoffensif pour introduire dans les cellules de l'organisme un gène en mesure de susciter une réaction anti-VIH.

Soixante-dix pour cent des habitants de la Terre sont contaminés par un micro-organisme appelé adénovirus humain de type 5 (Ad-5) comme disent les chercheurs, à l'origine des infections relativement bénignes des voies respiratoires supérieures qui nous sont si familières.

On a procédé à un grand nombre d'essais cliniques sur des vaccins contre l'Ad-5. De fait, il existe désormais des vaccins capables de mettre des millions de militaires à l'abri des méfaits de ce micro-organisme. En effet, si les symptômes de la maladie sont bénins, le virus se propage rapidement dans les conditions habituelles de la vie en caserne et pourrait mettre simultanément « hors de combat » un contingent important de soldats.

Il y a quelque temps, trois chercheurs de l'université McMaster ont décidé de se servir de l'Ad-5 pour créer un nouveau vaccin contre la rage. Ils expliquent leur choix par la nature largement inoffensive de l'Ad-5 et l'étendue de l'expérience clinique sur les vaccins qui recourent à ce virus. Grâce à la technique de manipulation génétique appelée recombinaison de l'ADN, Frank L. Graham, Ludvik Prevec et Kenneth L. Rosenthal ont réussi à mettre au point un vaccin antirabique pour la faune dont les premiers tests ont débuté en Ontario.

Ils y sont parvenus en incorporant des gènes du virus de la rage au génome de l'Ad-5 et en obtenant une nouvelle particule virale en mesure de susciter une réaction immune contre la rage chez les animaux quand on la leur inocule en guise de vaccin. On a retenu une approche similaire pour créer un vaccin contre l'herpès. Les nouvelles particules virales ont été baptisées « adénovecteurs ».

Après avoir constaté le succès de cette technique avec les virus de la rage et de l'herpès, le groupe s'est demandé si elle ne donnerait pas de bons résultats avec le VIH. Les chercheurs se sont dit : « Pourquoi pas? » S'ils ne se sont pas trompés, on pourrait donc disposer bientôt d'un nouveau vaccin qui assurera une protection efficace contre le virus du SIDA.

Frank Graham se spécialise dans la recherche sur les adénovirus. De leur côté, Ludvik Prevec, qui s'intéresse à la virologie moléculaire, et Kenneth Rosenthal, un immunologiste, ont déjà travaillé de concert à la mise au point d'un vaccin contre la rage. Quand ils ont envisagé l'incorporation d'antigènes du VIH à l'Ad-5, plusieurs possibilités se sont offertes à eux : les protéines de l'enveloppe virale par exemple ou les protéines de la structure interne, plus précisément celle appelée gag (group specific antigen — antigène spécifique de groupe).

« À notre avis, les anticorps ne jouent pas un grand rôle. Il faut surtout des cellules tueuses pour identifier les cellules infectées et les détruire. »

« Pour diverses raisons, c'est la dernière que nous avons retenue », explique Ludvik Prevec. « Nous avons donc prélevé ce gène et l'avons introduit dans un adénovirus. Après

nous être assurés que l'adénovecteur exprimait la protéine du VIH, nous l'avons injecté à des souris et plus récemment à des singes, qui ont produit des anticorps contre la protéine *gag*. »

En qualité d'immunologiste, depuis qu'il a complété son doctorat, Kenneth Rosenthal s'intéresse surtout à la façon dont le système immun protège l'organisme contre les virus. De déclarer le chercheur :

« Quand le SIDA a été découvert, une des principales questions que la maladie a soulevées était celle-ci : « Quelle réaction immune, s'il y en a, doit-on contrôler pour combattre le virus (le VIH)? ». Nous l'ignorons toujours. Les anticorps semblent impuissants. Nous pensons maintenant que les lymphocytes T cytotoxiques ou les cellules tueuses à marqueur CD-8 jouent un rôle très important dans la réplication du VIH et empêchent l'infection de se détériorer en SIDA. »

Dans le cadre de ses travaux sur les adénovecteurs, le groupe poursuit deux buts, estime Kenneth Rosenthal. En effet, si les vecteurs peuvent servir à la fabrication de vaccins, ils peuvent aussi faciliter la recherche, car ils permettent l'introduction d'un seul gène dans la cellule.

« Il faut espérer que les adénovecteurs obtenus par recombinaison nous permettront avant tout de déterminer quels fragments du VIH les lymphocytes T reconnaissent et si les vaccins à base d'adénovirus susciteront ou non une réaction immune de protection chez les animaux et l'homme. Nous sommes particulièrement enthousiasmés parce que la recombinaison nous a donné des Ad-5 qui renferment le *gag* complet et d'autres qui ne contiennent que la protéine p-24 (de la capside, l'enveloppe interne). Les cellules infectées par les adénovecteurs synthétisent la protéine du VIH. Comme le soulignait Ludvik Prevec, les souris et les singes à qui on inocule le vecteur produisent des anticorps. »

La majorité des autres chercheurs qui se penchent sur la création d'un vaccin contre le SIDA se servent des gènes de l'enveloppe du VIH et les résultats préliminaires ne semblent guère prometteurs.

« A notre avis, les anticorps ne jouent pas un grand rôle. Il faut surtout des cellules tueuses pour identifier les cellules infectées et les détruire. Pour avoir étudié le virus de la chorioméningite lymphocytaire chez les animaux, nous savons que les cellules tueuses jouent un rôle déterminant dans la lutte contre cette maladie, comme dans celle contre l'herpès. »

Un aspect innovateur du vaccin qui fait l'objet des recherches poursuivies à l'université McMaster est qu'il recourt à un principe infectieux. En effet, l'adénovecteur introduit le gène du VIH dans les cellules de l'organisme où il se multiplie. Tel n'est pas le cas des vaccins à virus tué qui ne font qu'introduire une protéine soluble dans le corps, pour l'inciter à fabriquer des anticorps. Il s'agit d'une différence primordiale, car dans l'infection causée par le VIH, la réaction immune à médiation cellulaire semble avoir plus d'importance que celle résultant des anticorps.

Un autre point intéressant est que les vaccins à adénovirus ont été administrés aux soldats par voie orale.

« Cet aspect ne doit pas être négligé », de poursuivre Kenneth Rosenthal. « Il est possible que les adénovecteurs obtenus par recombinaison puissent être dispensés de la même façon. L'administration d'un vaccin par voie orale a tendance à entraîner une réaction immune au niveau des muqueuses. Or, le virus du SIDA infecte l'organisme par les muqueuses génitales. »

Même s'il n'existe aucun modèle animal utile pour l'infection par le VIH et le SIDA, le groupe de chercheurs de l'université McMaster espère qu'on pourra se servir du virus de l'immunodéficience simienne (VIS), qui ressemble au VIH, pour fabriquer des adénovecteurs et créer un vaccin qui protégera les singes contre le VIS.

Si cet espoir se concrétise, le nouveau vaccin constituera un modèle à partir duquel on fabriquera un vaccin anti-VIH : en effet, il est raisonnable de supposer que si le vaccin contre le VIS protège les singes, un produit analogue pour le VIH conférerait une certaine protection à l'homme. De fait, la possibilité d'une infection croisée entre le VIS et le VIH laisse même prévoir qu'on pourrait utiliser le vaccin destiné aux *singes* pour protéger les *êtres humains* contre le *VIH*.

Les travaux sur les singes revêtent une importance capitale, a expliqué Ludvik Prevec, car « nous devons déterminer si les animaux peuvent vraiment être protégés de cette manière contre une maladie analogue au SIDA. »

Les chercheurs admettent néanmoins que la prévalence des infections à Ad-5 chez l'homme pourrait nuire à la création d'un vaccin contre le VIH à base d'adénovirus. En effet, il est possible que la majorité des adultes soient immunisés contre l'Ad-5 (mais sans doute pas les bébés, chez qui il pourrait donner de bons résultats). Cependant, il ne s'agit pas d'une certitude et si l'on a choisi l'Ad-5 comme vecteur,

c'est qu'on y a déjà recouru pour fabriquer un vaccin contre la rage qui a donné de bons résultats, et qu'on sait que le projet est réalisable. Si l'Ad-5 s'avère inefficace comme vaccin anti-VIH, une trentaine d'autres adénovirus pourraient être testés dans le même but.

Les chercheurs de l'université McMaster collaborent avec les laboratoires de recherche médicale Connaught. Les scientifiques échangent des renseignements et utilisent les singes gardés au laboratoire. Sans les laboratoires Connaught, les chercheurs se retrouveraient dans une impasse, car aucune autre installation adéquate ne permet de garder des singes infectés. Il existe un besoin véritable pour des installations de ce genre, de même que pour un plus grand nombre d'étudiants en recherche post-doctorale et ces derniers ne pourront être attirés que par un meilleur salaire.

L'université McMaster se prête particulièrement bien aux études multidisciplinaires similaires aux travaux sur le vaccin à Ad-5, car les membres de nombreux départements de la faculté sont habitués à collaborer. Ludvik Prevec en est le vivant exemple puisqu'il a poursuivi des études de premier cycle en géophysique à l'université de Toronto. Né à Kirkland Lake, dans le nord de l'Ontario, il s'est d'abord intéressé aux mines. « J'aimais la nature, mais ne connaissais rien à la biologie », avoue-t-il.

« Vers la fin des années 50 et le début des années 60, bon nombre de physiciens ont été attirés vers la biologie avec l'avènement de la biophysique. Beaucoup des découvertes qui ont marqué la biologie résultent de la diffraction des rayons X. C'est ce qui m'a amené en biophysique. Je me suis inscrit comme étudiant de deuxième cycle au département de biophysique médicale à l'université de Toronto. Un sondage au département de biologie de l'université McMaster révélerait que cinq d'entre nous ont suivi des cours en physique. »

Pour sa part, Kenneth Rosenthal s'est intéressé à la science dès le cours secondaire : il avait de bons résultats en sciences et a même été désigné « jeune scientifique de la semaine », ce à quoi il faut ajouter des trophées en biologie.

« Comme beaucoup de gens, j'adorais la nature », raconte-t-il, ce qui n'était peut-être pas très facile pour un enfant élevé en plein cœur de Chicago. « Quand j'étais petit, mon père prélevait de l'eau dans l'étang pour nous permettre de l'examiner au microscope. C'est lui qui m'a acheté mon premier microscope ».

« Quand je suis entré à l'université, je me suis inscrit en médecine vétérinaire : durant mon cours secondaire, j'avais gagné un peu d'argent en nettoyant un chenil. Une fois là, cependant, j'ai suivi un cours de microbiologie ce qui m'a amené à m'intéresser davantage à ce qui *causait* les maladies plutôt qu'à la façon de soigner le caniche de M^me^ Goldbloom. C'est sans doute une question de curiosité. »

Kenneth Rosenthal ne pense pas que la science constitue une carrière très attrayante pour les étudiants d'aujourd'hui, car cette branche jouit d'un soutien financier « marginal ». Il suffit de comparer la partie du produit national brut que le Canada y consacre par rapport à celle que ses concurrents y attribuent. La situation laisse nettement à désirer. Kenneth Rosenthal ne croit pas que l'industrie comblera l'écart, comme l'espérait le gouvernement fédéral. Selon Ludvik Prevec, si on pouvait persuader le secteur privé à investir un peu plus dans la science, le monde ne s'en porterait que mieux.

« Les chercheurs des sciences de la santé connaissent les mêmes difficultés que les biologistes », poursuit-il. « Nous sonnons tous aux mêmes portes et elles ne sont pas nombreuses. Il existe des carrières beaucoup plus lucratives; il ne faut pas être un génie pour voir que la médecine n'est pas plus dure à apprendre, mais rapporte beaucoup plus au sortir de l'université. »

Les docteurs Alan Bernstein et Sadhna Joshi de Toronto tentent de remplacer les cellules souches de la moelle osseuse des sidatiques par des cellules transplantées résistantes au VIH.

Transplanter l'immunité

Lorsque Sadhna Joshi n'était encore qu'une petite fille et qu'elle vivait encore en Inde, sa mère voulait qu'elle devienne scientifique; sa voisine et meilleure amie voulait quant à elle devenir cardiologue.

« Elle avait à l'époque 16 ans et je n'en avais que cinq; j'ai alors décidé moi aussi de devenir cardiologue », déclare Sadhna Joshi en riant.

Elle a toutefois changé d'idée par la suite, lorsqu'elle se rendit en France pour y faire ses études secondaires et universitaires.

« Je ne possédais pas suffisamment bien le français pour réussir les concours d'admission en médecine; or, en France, si vous n'êtes pas accepté en médecine, les deux premières années d'étude ne sont pas reconnues pour l'obtention d'un baccalauréat ès sciences. Ma mère ne voulait pas que je perde de temps. J'ai donc décidé de faire une maîtrise. En France, on vous donne également la possibilité de faire deux doctorats; c'est pourquoi je détiens deux doctorats, un en biologie moléculaire et l'autre en biochimie. »

« ...Je crois avoir fait le bon choix, car la recherche scientifique me permet de développer de nouvelles idées. Si j'étais devenue médecin sans faire de recherche, je n'aurais fait qu'appliquer les techniques mises au point par d'autres scientifiques. »

Aujourd'hui, Sadhna Joshi est professeur adjoint et directeur du nouveau laboratoire de recherche sur le VIH, mis sur pied par le département de microbiologie de la faculté de médecine de l'université de Toronto. Elle dit ne pas regretter avoir choisi la recherche scientifique.

« Voilà vraiment le type de travail que je cherchais à faire depuis le début, dit-elle en parlant de ses recherches sur le SIDA. Je suis très heureuse, car j'ai l'impression de pouvoir ainsi satisfaire également mon penchant pour la médecine. Par ailleurs, je ne ressens plus aujourd'hui cette opposition entre médecins et scientifiques et je crois avoir fait le bon choix, car la recherche scientifique me permet de développer de nouvelles idées. Si j'étais devenue médecin sans faire de recherche, je n'aurais fait qu'appliquer les techniques mises au point par d'autres scientifiques. »

La recherche sur le SIDA à laquelle participe Sadhna Joshi est un projet mené en collaboration avec la société Allelix Inc. de Mississauga (Ontario), dont elle faisait auparavant partie, et avec le Dr Alan Bernstein et son équipe, de l'Institut de recherche de l'hôpital Mount Sinai de Toronto. Ce projet, fondé sur l'utilisation de techniques de génie génétique, vise à rendre les cellules humaines de la moelle osseuse du patient résistantes au VIH en laboratoire, puis à transplanter ces cellules au patient atteint du SIDA. Les cellules transplantées auraient pour effet de conférer à ces malades une résistance au VIH.

« Les cellules infectées par le VIH sont les lymphocytes T et les macrophages », précise Sadhna Joshi, « qui tous deux sont produits par les cellules souches de la moelle osseuse. Il s'agit donc de transformer[6] les cellules souches de la moelle osseuse à l'aide d'un vecteur rétroviral[7] exprimant un gène anti-VIH. Après transplantation des cellules transformées, les globules sanguins qui seraient produits par le malade exprimeraient eux aussi ces molécules anti-VIH et seraient donc résistants au virus. »

Des données expérimentales obtenues aux États-Unis révèlent qu'un processus analogue se produit dans les globules sanguins de personnes infectées par le virus humain infectant les lymphocytes T de type I (HTLV-1), lequel virus est similaire au VIH. Ce « gène » a pour effet de refaire tout le système hématopoïétique de l'organisme.

Il y a environ deux ans, Sadhna Joshi travaillait sur les processus de transformation cellulaire pour la société Allelix. Informée des travaux menés par le Dr Bernstein au Mount Sinai, la société Allelix proposa à ce dernier de travailler en collaboration.

« Nous voulions entreprendre des recherches sur le SIDA et il m'a semblé qu'une telle approche de traitement méritait d'être étudiée », ajoute Sadhna Joshi. Cette idée a plu au Dr Bernstein, ainsi qu'au Dr Louis Siminovitch, directeur de l'institut de recherche du Mount Sinai, et nous avons présenté une demande de subvention auprès du Conseil de recherches médicales du Canada.

Les vecteurs rétroviraux sont fabriqués en laboratoire selon un processus complexe qui met en présence certaines portions de l'ARN du VIH, une bactérie présente dans l'intestin des hommes et des animaux, *E. coli*, ainsi que d'autres cellules dites « d'enrobage ». Les séquences virales désirées (gènes) sont introduites dans le colibacille (*E. coli*) qui sert ensuite à infecter les cellules d'« enrobage ». Nous obtenons ainsi des vecteurs viraux qui sont utilisés pour infecter les cellules-cibles (cellules de la moelle osseuse humaines).

L'équipe de chercheurs a choisi comme sites de transformation deux cibles sur l'ARN viral. Le premier est adjacent au site d'amorce, le lieu où commence le processus de réplication virale. L'effet recherché est d'introduire des gènes anti-VIH qui feront concurrence à l'ARN viral pour l'accès à ce site. Une fois incorporés dans le génome viral au lieu de l'ARN viral, ces gènes anti-VIH empêcheront la réplication du virus.

L'autre site-cible est celui d'où provient le signal « d'enrobage ». Ce signal, qui a été décrit pour la première fois lors de la Conférence internationale sur le SIDA qui a eu lieu à Montréal en 1989, déclenche le processus de formation de l'enveloppe protéique qui recouvre l'ARN viral. Sadhna Joshi tente actuellement d'incorporer dans le virus un pseudo signal qui remplacerait le véritable signal.

« Nous tentons de leurrer la cellule afin que celle-ci enveloppe l'ARN messager cellulaire plutôt que l'ARN messager viral », précise Sadhna Joshi. De cette façon, le VIH cesserait de se reproduire.

Ces chercheurs doivent toutefois faire la preuve que les méthodes proposées permettront de rendre à la fois les macrophages et les lymphocytes T résistants au VIH, ces deux types de cellules ne réagissant pas de la même façon à l'infection par le VIH. Il s'agit d'abord de cultiver en laboratoire des macrophages et des lymphocytes T puis d'introduire le VIH dans les cultures; si les macrophages et les lymphocytes T survivent, c'est qu'ils sont résistants au virus.

Comme il est bien sûr impossible de vérifier la résistance de ces cellules au VIH en injectant le virus directement à des sujets humains, une espèce spéciale de souris sans poils

est utilisée. Cet animal agit en quelque sorte d'incubateur pour les macrophages et les lymphocytes T. Cette souche de souris, appelée SCID ou XIC-nu, est fortement immunodéficiente; elle ressemble donc à un malade atteint du SIDA.

Plusieurs mois après l'introduction des macrophages et des lymphocytes T humains transformés dans la souris, le VIH est injecté à l'animal. Si l'animal survit, on peut en conclure que les macrophages et les lymphocytes T sont résistants au VIH.

L'étape finale consistera à transplanter, par voie chirurgicale, ces cellules résistantes au VIH à des volontaires atteints du SIDA, pour établir si les nouveaux macrophages et lymphocytes T produits par la moelle osseuse de l'organisme continuent d'être résistants au VIH. Les chercheurs croient qu'un tel traitement pourrait sans doute faire régresser le SIDA. Sadhna Joshi précise toutefois que ce traitement ne pourrait sans doute pas guérir complètement les dommages au cerveau associés à l'infection par le VIH, mais qu'il sera utile aux malades atteints du SIDA n'affichant aucun trouble cérébral; il pourrait même s'avérer efficace pour traiter les dommages cérébraux provoqués par la production anormale de facteurs de croissance par les globules sanguins infectés par le VIH.

Sadhna Joshi a travaillé pendant plus de huit ans en France sur des virus végétaux et animaux, avant de venir au Canada travailler pour la société Allelix. C'est là qu'elle a appris à transférer des gènes antifongiques d'une plante à une autre, dans le cadre de travaux visant à accroître la résistance des plants de tabac aux infections cryptogamiques.

Elle exprima ensuite le désir d'entreprendre son propre projet sur les virus. Ses supérieurs à Allelix lui ont alors demandé si elle serait intéressée par la recherche sur le SIDA.

« C'est bien la meilleure chose que je pourrais faire, répondit-elle. Certes, j'aimais bien mon travail sur les virus des végétaux, mais j'avais l'impression qu'il n'était pas très utile. Je suis donc maintenant extrêmement heureuse de pouvoir travailler sur le SIDA. »

Lorsqu'un poste s'est présenté à l'université de Toronto, Sadhna Joshi quitta Allelix pour se joindre à cette université. Au moment de la rédaction du présent rapport, elle occupait encore un laboratoire temporaire dans l'Institut Banting, en attendant la construction de son nouveau laboratoire de recherche sur le VIH.

Éprouve-t-elle certaines inquiétudes à travailler avec le virus qui cause le SIDA?

« Non. Il faut bien sûr être prudent, mais personne n'est vraiment en sécurité, même dans la rue », répond-elle. « Au moins, j'ai l'impression de faire quelque chose d'utile. »

Pour Sadhna Joshi, une des difficultés associées à la recherche sur le SIDA est d'obtenir au Canada tout le matériel nécessaire, par exemple les plasmides (petits segments de matériel génétique). Elle a dû faire appel à des chercheurs américains qui ont bien voulu lui en fournir. Ce dont nous avons besoin au Canada, dit-elle, c'est d'un organisme central qui favoriserait la mise en commun du matériel de recherche des scientifiques canadiens travaillant sur le VIH.

[6] Une cellule peut être « transformée » par l'introduction, dans son matériel génétique (ADN), de gènes d'une autre cellule présentant des caractéristiques différentes. La cellule transformée exprimera ensuite les caractéristiques des gènes introduits.

[7] Les vecteurs rétroviraux sont en fait de nouvelles variétés de virus fabriquées en laboratoire à partir de portions de virus existants. Ils permettent de transférer les caractéristiques génétiques désirées aux cellules-cibles.

Le Canada et le SIDA en Afrique

COMMENT UNE FLAMBÉE DE CAS DE CHANCRES MOUS À WINNIPEG A CONDUIT LES DOCTEURS ALLAN RONALD ET FRANCIS PLUMMER À METTRE SUR PIED EN AFRIQUE UN PROGRAMME DE RENOMMÉE MONDIALE.

En 1975, une maladie vénérienne difficile à diagnostiquer se déclarait dans le centre ville de Winnipeg. Au début, les autorités médicales ont cru qu'il s'agissait d'herpès génital; cependant, ne pouvant l'affirmer avec certitude, elles ont fait appel à une équipe des U.S. Centers for Disease Control d'Atlanta, en Georgie. De l'avis des Américains, la maladie ressemblait aux illustrations que l'on trouve dans les manuels sur le chancre mou.

Le chancre mou est causé par un bacille parasite, *H. ducreyi*, qui se loge dans le vagin et provoque la formation de lésions sur les lèvres et le pénis. Quoique rare au Canada en 1975, cette maladie est répandue en Orient, dans les Antilles et en Afrique. Il ne fait pas de doute qu'une des raisons pour laquelle cette maladie a été peu étudiée ici au pays est qu'elle est relativement peu nocive, ne causant aucun effet permanent contrairement, par exemple, à la syphilis.

Quelques années auparavant, le Dr Allan R. Ronald, maintenant médecin-chef et directeur du département de médecine interne de l'université du Manitoba, avait mis sur pied un centre des maladies infectieuses à l'hôpital général de Winnipeg. Après la flambée de chancre mou à Winnipeg, lui et un des ses stagiaires ont commencé l'étude de *H. ducreyi* et tous deux sont devenus suffisamment spécialisés pour publier plusieurs articles sur le sujet.

« C'est pour cette raison », précise le Dr Ronald, « que l'Organisation mondiale de la santé m'a contacté en 1979, pour me demander si j'accepterais de collaborer avec un microbiologiste du Kenya qui avait présenté une demande d'aide à l'OMS en raison du grave problème d'ulcères génitaux que connaissait le Kenya à cette époque. »

Les universités de Nairobi et du Manitoba ont ensuite fait appel à l'Agence canadienne de développement international (ACDI), au Centre de recherches pour le développement international (CRDI) et à divers groupes privés afin d'obtenir une aide financière pour leurs recherches. Ces démarches ont mené à la mise sur pied, à Nairobi, d'une clinique sur les maladies transmises sexuellement, laquelle est aujourd'hui reconnue mondialement comme un chef de file dans le domaine de la recherche et du traitement du SIDA en Afrique.

« Nous avons observé une baisse sensible de l'incidence des maladies transmises sexuellement, car nous avons été en mesure, dans bien des cas, de traiter la source du problème. »

La transition du chancre mou au SIDA s'est faite tout à fait par hasard. Le récit qui suit illustre bien la valeur de la politique du Conseil de recherches médicales du Canada qui accepte de subventionner des recherches pour leur seule valeur scientifique, même si l'objectif final peut sembler lointain.

En 1981, le Dr Francis A. Plummer a quitté le Canada pour se rendre à Nairobi; il y a travaillé un an dans une clinique de l'hôpital de maternité de Pumwani; il a alors décidé de modifier

l'orientation du programme de la clinique afin que celui-ci soit, non plus axé sur l'étude des ulcères génitaux, mais plutôt sur l'examen des problèmes causés par les maladies transmises sexuellement chez les femmes et les bébés. A peu près à la même époque, l'Institut de médecine tropicale d'Anvers, en Belgique, décidait lui aussi de collaborer au programme. L'année suivante, une clinique pour prostituées était mise sur pied, avec la collaboration du Conseil de ville de Nairobi.

« Nous avons observé une baisse sensible de l'incidence des maladies transmises sexuellement, car nous avons été en mesure, dans bien des cas, de traiter la source du problème », précise le Dr Ronald. « Depuis 1982, nous avons publié plus de 100 articles. »

Jusqu'en 1985, année où l'université de Washington à Seattle s'est jointe elle aussi au programme, on croyait qu'il n'y avait encore que très peu de cas de SIDA au Kenya. Cette année-là, la clinique a toutefois entrepris une étude épidémiologique rétrospective des échantillons de sang prélevés depuis la mise en œuvre du programme.

« Nous avons constaté, avec effroi, que l'incidence des sujets porteurs du VIH était passée de 4 % des prostituées en 1981 à 65 % en 1985. Les résultats ont été publiés en 1986 et c'est ce qui nous a poussé à entreprendre des recherches sur le SIDA. Ces dernières représentent maintenant près des deux tiers de nos travaux. »

Lorsque les médecins de la clinique ont constaté la rapidité avec laquelle se propageait l'infection par le VIH chez les prostituées de Nairobi, ils ont émis l'hypothèse d'un lien possible entre l'infection et la manifestation de lésions dues au chancre mou. Leurs études menées par la suite ont confirmé cette hypothèse.

« Soudainement, le chancre mou, une maladie à laquelle personne ne s'intéressait, est pratiquement devenue, après le SIDA, la deuxième priorité de l'OMS », ajoute le Dr Ronald. « En Afrique, la propagation du VIH chez les hétérosexuels est due, dans une proportion variant de la moitié aux deux tiers des cas, à la présence du chancre mou. »

« Tout processus qui altère l'appareil génital et provoque la formation de lésions crée une porte d'entrée et de sortie pour le virus. Les risques qu'un homme devienne infecté par le VIH, à la suite de relations sexuelles non protégées avec une femme qui est infectée par le virus mais dont les organes génitaux sont normaux et en santé, se situent probablement entre 1 et 2 % par année. Cependant, si la femme infectée par le VIH souffre également d'un ulcère génital, les risques augmentent alors probablement à 80 %. »

« Lorsqu'il y a inflammation, le virus se loge dans la lésion. Ceci est parfaitement logique, mais personne n'a fait cette constatation avant nous. C'est nous qui avons présenté les premières données sur le sujet et, aujourd'hui, les données d'autres chercheurs concordent parfaitement. Tous ceux qui s'intéressent maintenant à cette question constatent une augmentation marquée de l'incidence de l'infection par le VIH chez les partenaires sexuels des femmes infectées par le virus et souffrant en plus de maladies vénériennes. Il pourrait même s'agir des chlamydia; nous croyons en effet que les chlamydia[8] constituent un important facteur de risque dans l'infection par le VIH. »

La présence d'ulcères génitaux chez l'homme accroît également les risques que celui-ci contracte le VIH d'un partenaire sexuel. Une étude récente menée par la clinique de Nairobi a révélé qu'il était trois fois plus probable que les hommes infectés par le VIH aient également des antécédents récents d'ulcères génitaux. Les hommes non circoncis présentent eux aussi des risques beaucoup plus grands d'être infectés par le VIH que les hommes circoncis, pour des raisons qui restent à préciser. Des études préliminaires ont montré une très forte corrélation entre la répartition géographique de la pratique de la circoncision et l'évolution connue de l'infection par le VIH en Afrique : dans la plupart des régions à forte prévalence du virus, la circoncision n'est pas pratiquée. Enfin, des études menées en Afrique indiquent que, dans plus de 95 % des cas, les risques décelés chez les hommes atteints de maladies transmises sexuellement étaient dus, soit à la présence d'ulcères génitaux, soit à l'absence de circoncision.

Le Conseil de recherches médicales du Canada a commencé à financer les travaux sur le chancre mou en 1977 et est demeuré, jusqu'en 1988, le seul organisme au monde à subventionner des recherches sur *H. ducreyi*, précise le Dr Ronald. Or ces fonds n'avaient été octroyés qu'en raison uniquement de la valeur scientifique des travaux proposés; cette politique a porté fruit, car la clinique est aujourd'hui devenue le principal centre de recherche sur cette maladie au monde. « Sans l'aide du Conseil de recherches médicales du Canada, cela n'aurait pu se produire », ajoute le Dr Ronald.

Depuis 1984, le Dr Francis Plummer a dirigé les travaux de la clinique grâce à une bourse de chercheur-boursier du CRM. Depuis le début du programme il y a dix ans, cinq

Dr Allan Ronald

boursiers de recherche du CRM ont été formés dans le domaine de la santé internationale, de l'épidémiologie et des maladies infectieuses dans le cadre du programme du Manitoba à la clinique de Nairobi. De plus, cinq autres Canadiens et 12 Kenyens ont reçu une formation dans le cadre de ce programme. Outre les recherches, la clinique mène un important programme d'éducation auprès de ses clients, en faisant la promotion de certaines pratiques, par exemple l'utilisation du condom, qui réduisent les risques d'infection par le VIH et d'autres maladies transmises sexuellement. Au début, les prostituées riaient à l'idée d'utiliser des condoms; l'usage de ces préservatifs a toutefois augmenté de façon considérable lorsque les femmes ont constaté la vitesse avec laquelle l'infection se propageait.

Un autre important volet des études menées par la clinique vise à réduire la propagation du VIH chez les couples hétérosexuels. Chez bon nombre d'entre eux, l'infection par

« Le Canada n'a élaboré de plan d'action qu'après la présentation de l'étude sur le SIDA menée par la Société royale du Canada; j'estime cependant que ce plan aurait pu facilement être présenté deux ans plus tôt. Dès 1985, le problème du SIDA était devenu évident et c'est à ce moment que nous aurions dû entreprendre ce que la Société royale a fait trois ans plus tard, en 1988. »

le VIH ou les autres maladies transmises sexuellement sont contractées à la suite de contacts sexuels avec d'autres partenaires. Les membres de la clinique recommandent donc aux couples dont l'un des partenaires est infecté par le VIH de rester ensemble et de pratiquer la monogamie de manière à limiter la propagation du virus.

« Nous cherchons principalement à rassurer les gens en leur disant que les risques d'être infecté par le VIH sont faibles si l'appareil génital des deux partenaires demeure sain; or le meilleur moyen, c'est de prévenir les maladies à transmission sexuelle. »

Le déplacement des populations est une autre source de préoccupations pour le personnel de la clinique. En Afrique, il est fréquent que les hommes partent seuls, sans leur famille, pour aller travailler dans une communauté éloignée. Or les relations sexuelles extramaritales favorisées par de tels déplacements augmentent la propagation des maladies transmises sexuellement.

« Dans le cas de l'infection par le VIH, ces pratiques pourraient en quelque sorte être comparées à une bombe à retardement », déclare le Dr Ronald.

Toujours selon ce dernier, la lutte contre le SIDA au Canada présente des problèmes à trois niveaux. Premièrement, lorsque l'épidémie de SIDA s'est déclarée au pays, les connaissances du Canada en rétrovirologie, et même en virologie en général, ainsi que sur l'épidémiologie des maladies infectieuses, étaient relativement limitées.

Un deuxième problème vient du fait que le Canada « n'a élaboré de plan d'action qu'après la présentation de l'étude sur le SIDA menée par la Société royale du Canada; j'estime cependant que ce plan aurait pu facilement être présenté deux ans plus tôt. Dès 1985, le problème du SIDA était devenu évident et c'est à ce moment que nous aurions dû entreprendre ce que la Société royale a fait trois ans plus tard, en 1988. »

Le gouvernement canadien devrait en outre faire connaître ses réactions à l'étude de la Société royale, en précisant les éléments sur lesquels il est d'accord et ceux qu'il conteste et en s'engageant, du moins pour des périodes de six mois, ajoute le Dr Ronald.

Enfin, le Canada n'a pas réussi à inciter suffisamment de jeunes Canadiens qualifiés à s'engager dans la recherche sur le SIDA et, selon le Dr Ronald, le milieu universitaire en est en partie responsable. Il faudrait que les bons chercheurs dans le domaine se multiplient. Un moyen serait d'amener des étudiants à faire des études post-doctorales dans ce domaine.

Les essais cliniques doivent en outre être dirigés avec professionnalisme et il faut mettre sur pied, dans les principaux centres du pays, des cliniques sur le SIDA qui soient bien organisées et qui collaborent entre elles.

Le Dr Ronald aimerait que le Conseil de recherches médicales du Canada élabore un plan stratégique de recherche sur le SIDA, qui ferait appel aux compétences de tous les autres organismes canadiens engagés dans cette recherche. Jusqu'à maintenant, toutefois, le Conseil n'a pas cru nécessaire d'assumer un tel rôle. La mission traditionnelle du Conseil est d'appuyer et d'encourager l'excellence dans la science, un rôle dont il s'est jusqu'ici très bien acquitté. De l'avis du Dr Ronald, toutefois, le SIDA est un cas spécial qui nécessite une prise en charge particulière.

« La microbiologie médicale était pratiquée suivant le modèle britannique, les spécialistes travaillant en laboratoire et examinant les malades à partir de cette base. Ce type d'approche n'a pas su attirer d'étudiants et c'est pourquoi nous souffrons encore, vingt ans plus tard, d'une pénurie de spécialistes dans le domaine. »

Après avoir terminé ses études en médecine à l'université du Manitoba, Allan Ronald s'est rendu à Baltimore pour se spécialiser en médecine interne. Il a ensuite étudié un an au Pakistan, sous la direction du Dr Theodore Woodward, « un pionnier dans le domaine des maladies infectieuses ». A la suggestion de ce dernier, il est allé étudier à Seattle, dans le domaine de spécialisation du Dr Woodward. Il est revenu à l'université du Manitoba en 1968.

« A cette époque, très peu d'études cliniques sur les maladies infectieuses se faisaient au Canada », rappelle le Dr Ronald. « La microbiologie médicale était pratiquée suivant le modèle britannique, les spécialistes travaillant en laboratoire et examinant les malades à partir de cette base. Ce type d'approche n'a pas su attirer d'étudiants et c'est pourquoi nous souffrons encore, vingt ans plus tard, d'une pénurie de spécialistes dans le domaine. »

A son retour à Winnipeg, le Dr Ronald a commencé la mise sur pied d'un centre des maladies infectieuses à l'université, lequel a commencé, dès 1972, à recevoir des étudiants.

« Nous avons jusqu'à maintenant formé 51 spécialistes dans ce domaine. En fait, près de la moitié des médecins spécialisés dans les maladies infectieuses au Canada ont été formés à Winnipeg.

Dr Francis Plummer

[8] Genre de bactérie, dont une espèce, la Chlamydia trachomatis, est la cause majeure, entre autres, d'urétrite non gonorrhéique et d'autres infections génitales.

Vaincre le SIDA

Quelles recherches reste-t-il à entreprendre?

En écoutant les déclarations de ce groupe d'éminents chercheurs canadiens, nous n'avons pu nous empêcher de relever un certain nombre d'éléments similaires dans leurs antécédents et d'opinions communes.

A titre d'exemple, tous se sont engagés dans la recherche sur le SIDA à la suite des travaux qu'ils avaient menés jusque là ou en raison de leurs intérêts. A maintes reprises, il nous a été dit que la transition au SIDA s'était faite naturellement et, dans presque tous les cas, volontairement. En effet, un seul nous a déclaré avoir hésité au début à se joindre à ce qu'il considérait comme un « engrenage ». Diverses raisons ont été invoquées pour expliquer cette transition; certains ont choisi le SIDA à cause des défis scientifiques que présentait cette maladie ou de la valeur sociale qui y était rattachée, d'autres parce qu'ils estimaient avoir les compétences requises.

Depuis qu'ils se sont engagés dans la recherche sur le SIDA, aucun d'eux ne regrette cette décision. Ils sont très heureux de leur réalisation et de la satisfaction intellectuelle qu'ils retirent de leurs travaux sur cette maladie qui est généralement considérée aujourd'hui comme un des principaux problèmes médicaux et sociaux de notre époque. C'est ce défi faisant appel à l'ingéniosité et aux aptitudes scientifiques de ces chercheurs qui, de toute évidence, constitue le principal élément de motivation du groupe en général; les préoccupations d'ordre social ou humanitaire suivent toutefois très près derrière.

« Des mesures doivent être prises pour augmenter le nombre de personnes oeuvrant dans le domaine de la recherche sur le SIDA. L'insuffisance des ressources humaines constitue et constituera de plus en plus un grave obstacle dans tous les domaines d'activités reliés au SIDA, aussi bien dans la recherche que dans les réseaux de soins de santé. »

On constate également que ces scientifiques avaient déjà, au départ, un grand nombre de points en commun. Ainsi, tous ont fait preuve très jeunes d'une grande curiosité. Par ailleurs, l'encouragement témoigné par leurs parents envers les sciences a souvent été un facteur positif dans leur développement. Dans un ou deux cas, ces dispositions pour les sciences se sont manifestées dès l'enfance.

Un certain nombre de ces scientifiques désiraient au départ devenir médecin ou vétérinaire. Ils ont toutefois réalisé par la suite qu'ils étaient davantage attirés par la recherche scientifique que par les soins médicaux. Par ailleurs, chez aucun membre de ce groupe l'aspect financier n'a-t-il été un élément de motivation important; en fait, plus d'un a déclaré qu'ils gagneraient davantage en pratiquant la médecine ou d'autres professions.

Pour peu que ce groupe soit représentatif, l'attrait principal de la recherche médicale réside dans le désir ardent de savoir, la volonté de percer les mystères de la biologie ou encore, comme l'a exprimé l'un d'entre eux, le désir de trouver un meilleur moyen de prévenir, de traiter ou de guérir une maladie.

Tous ceux qui, comme les membres de notre groupe, réussissent bien dans leur travail estiment avoir fait le bon choix; ils travaillent de longues heures chaque jour et ils deviennent complètement absorbés par leur travail au point d'exclure parfois bon nombre des intérêts « normaux » des autres personnes.

Fait particulièrement important à souligner, aucun des chercheurs interrogés n'a exprimé de crainte à travailler avec le virus de l'immunodéficience humaine; or cette crainte a atteint un tel niveau chez certains Canadiens qu'elle a engendré à maintes reprises des actes illogiques de discrimination sociale, qui sont contraires à l'éthique sous-jacente de notre pays. Bien sûr, ceux qui travaillent avec ce dangereux virus prennent des précautions. Ils ne font toutefois preuve d'aucune crainte à l'égard de ce micro-organisme qu'ils ne cessent d'étudier, de décomposer et de modifier. Ils ont l'habitude de travailler avec des produits biologiques dangereux. Comme le disait l'une d'entre eux, « personne n'est en sécurité, même pas dans la rue ».

La plupart des chercheurs ont vivement critiqué le fait que les Canadiens n'accordent pas aux préoccupations scientifiques toute l'importance qu'elles méritent. Plus d'un estiment en outre que le système d'éducation ne réussit pas à préparer adéquatement les jeunes à une carrière en sciences. De plus, la majorité estime que le Canada, en tant que pays, ne consacre pas une proportion suffisante de son revenu aux sciences et à la technologie. Autre point soulevé, l'insuffisance générale de fonds consentis à la recherche médicale au pays. Aucun de ces chercheurs n'a toutefois formulé de plaintes personnelles, parlant plutôt du financement global de ces activités.

Certains ont exprimé des besoins particuliers, notamment celui d'établir des contacts plus étroits entre les chercheurs travaillant sur le SIDA au pays et même de partager les ressources, ainsi que la nécessité de mettre sur pied des installations centrales pour les animaux.

Cependant, le besoin le plus urgent en ce qui concerne la recherche sur le SIDA est d'attirer des chercheurs encore plus qualifiés. Bien que les chercheurs interrogés ne l'aient pas eux-mêmes déclaré, ce dont nous avons surtout besoin c'est d'autres chercheurs comme eux.

Fait intéressant à souligner, certains des commentaires formulés par les chercheurs concordent avec les recommandations énoncées par la Société royale du Canada[9].

« Des mesures doivent être prises pour augmenter le nombre de personnes œuvrant dans le domaine de la recherche sur le SIDA », précise la Société. ...« l'insuffisance des ressources humaines constitue et constituera de plus en plus un grave obstacle dans tous les domaines d'activités reliés au SIDA, aussi bien dans la recherche que dans les réseaux de soins de santé. »

Les spécialistes s'entendent pour dire que, malgré la qualité du nombre des recherches entreprises, jusqu'à maintenant la recherche sur le SIDA et le VIH au Canada n'a pu répondre à l'ampleur et à l'urgence du problème. Et il est fort peu probable que des changements significatifs surviennent si l'on n'élabore pas d'importants plans d'action.

Quels plans d'action?

Augmenter le financement. Les progrès de la recherche médicale sont ralentis par un manque de fonds adéquats. Il en va de même pour les chercheurs qui se consacrent au VIH et au SIDA et cela est également vrai pour les autres domaines scientifiques au Canada. Il faut accorder plus d'appui à des projets comme ceux décrits dans cette publication, pour les salaires des chercheurs lorsque la source habituelle d'appui (les universités) s'est tarie, et également pour la formation dans ce domaine de nouvelles recrues. Le CRM, quant à lui, pourrait faire bon usage d'au moins trois fois plus (1,1 million de dollars) que ce qu'il dépense actuellement pour la recherche sur le VIH et le SIDA.

De plus, le Canada ne peut trouver tous les étudiants postdoctoraux dont il a besoin. Il lui faut donc essayer d'attirer du personnel bien qualifié d'autres pays. C'est aux Etats-Unis que se trouvent les meilleurs, mais nous ne pouvons tout simplement pas entrer en concurrence avec ce pays parce que l'échelle salariale que nous offrons actuellement n'est pas suffisamment compétitive.

Nous avons débuté ce chapitre par les façons de voir et les opinions exprimées par les chercheurs que nous avons interviewés. A celles-ci, nous devrions ajouter l'espoir, pour ne pas dire les attentes, de voir leurs entreprises réussir. Cela va sans dire, parce que, sans cet espoir de réussir, l'on ne pourrait pas entamer un projet de recherche, et qui plus est une carrière en recherche médicale.

Cela vaut quand même la peine de mentionner cet espoir qui semble être le point commun entre tous les chefs de file des sciences médicales. Le plus grand d'entre eux, le Dr Lewis Thomas, président émérite du Centre commémoratif Sloan-Kettering sur le cancer de New York écrivait en 1983 dans *The Youngest Science : Notes of a Medicine-Watcher* :

« J'espère que l'on vaincra le cancer avant la fin de ce siècle. Les gens dans ma position avaient l'habitude de prévoir une marge de cinquante ans, afin de ne pas se tromper, mais je suis devenu bien plus optimiste ces dernières années. Je pense que les morceaux de ce casse-tête pourraient s'imbriquer les uns dans les autres à tout instant, aussi bien l'année prochaine, que la semaine prochaine, compte tenu de l'intensité, de la qualité et de la chance que rencontreront les efforts de la recherche fondamentale. Le monde de la médecine va rencontrer de bonnes surprises et, pourquoi pas, la résolution de cette énigme. »

Quant au sujet qui nous intéresse dans ce livre, il a écrit en 1988 dans le *Scientific American* :

« Après une longue vie consacrée à étudier la recherche biomédicale, je n'ai encore jamais rien vu de semblable aux progrès déjà accomplis dans les laboratoires qui travaillent sur le virus du SIDA. Ces réalisations sont d'autant plus impressionnantes que la maladie n'a été reconnue qu'il y a sept ans et que le VIH est un des agents pathogènes les plus complexes et les plus déroutants qui soit. »

Pour un pays, la recherche scientifique représente un investissement à long-terme dans la santé de ses habitants. Il ne faut donc pas s'attendre à des résultats immédiats. Néanmoins, l'expérience nous a montré que la réussite peut arriver plus rapidement que prévu. Notre espoir le plus fervent est qu'il en soit de même pour ce qui est du VIH et du SIDA.

[9] *Le Sida : l'état de la question au pays*. Rapport de synthèse et recommandations, Ottawa, Société royale du Canada, 1988.